



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Alergia veneno himenópteros: perfil clínico y cambios
inmunológicos en pacientes tratados con inmunoterapia
específica**

Hymenoptera venom allergy: clinical profile and
immunological changes in patients treated with specific
immunotherapy

Autora: D. Lisa Gebhardt Martínez

Directores: D. Fernando Rodríguez Fernández

D. Leticia de las Vecillas Sánchez

Santander, Junio 2021

ÍNDICE

1.	Resumen.....	3
1.1	Resumen.....	3
1.2	Abstract	3
2.	Introducción	4
2.1	Epidemiología	4
2.2	Composición del veneno	5
2.3	Reacciones clínicas a las picaduras.....	6
2.4	Diagnóstico de alergia al veneno de los himenópteros	7
2.5	Inmunoterapia con veneno de himenópteros	10
2.5.1	Indicaciones.....	11
2.5.2	Contraindicaciones.....	11
2.5.3	Mecanismo de acción de VIT.....	12
2.5.4	Protocolos y procedimiento de VIT.....	13
2.5.5	Efectos adversos durante VIT.....	14
2.5.6	Seguimiento y efectos a largo plazo.....	15
3.	Hipótesis.....	16
4.	Objetivos	16
4.1	Objetivo principal	16
4.2	Objetivos secundarios	16
4.3	Objetivo exploratorio	16
5.	Metodología	16
5.1	Diseño del estudio	16
5.2	Población objetivo	16
5.2.1	Criterios de inclusión	16
5.2.2	Criterios de exclusión	17
5.3	Descripción	17
5.4	Aspectos éticos	18
6.	Resultados	19
6.1	Datos sociodemográficos	19
6.2	Datos clínicos	21
6.3	Datos diagnósticos.....	23
6.4	Datos evolutivos	27

6.4.1	Pacientes con IT abeja	28
6.4.2	Pacientes con IT avispa.....	31
6.4.3	Pruebas cutáneas	33
6.4.4	Picaduras espontáneas tras iniciar IT	34
7.	Discusión.....	35
7.1	Marcadores humorales IgE específicos	36
7.2	Marcadores humorales IgG específicos.....	37
7.3	Marcadores clínicos	38
8.	Conclusiones.....	40
9.	Bibliografía.....	41
10.	Agradecimientos.....	45

1. Resumen

1.1 Resumen

La alergia al veneno de himenópteros supone una causa importante de anafilaxia y la inmunoterapia es el único tratamiento capaz de curar esta enfermedad en la mayoría de los pacientes. Esto se logra a través de cambios inmunológicos.

En este estudio retrospectivo observacional se analizaron 100 pacientes alérgicos al veneno de himenópteros en tratamiento con inmunoterapia seguidos por el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Para ello se realizó una revisión de historias clínicas y pruebas analíticas recogidas entre junio 2006 y marzo 2021. Se analizaron los cambios inmunológicos (niveles de IgE e IgG específicas) producidos por la inmunoterapia específica, y la respuesta clínica frente a picaduras por himenópteros sufridas después de iniciar el tratamiento inmunomodulador. Además, se analizaron las diferencias entre los resultados de inmunoterapia con abeja con los de inmunoterapia con avispa.

Aparte, se analizaron de manera descriptiva las características sociodemográficas (como edad, sexo, residencia, profesión y aficiones) de estos pacientes.

Palabras clave: alergia veneno himenópteros, inmunoterapia, estudio retrospectivo, himenópteros

1.2 Abstract

Hymenoptera venom allergy is an important cause of anaphylaxis and venom immunotherapy is the only treatment capable of possibly curing this disease in the majority of affected patients. This is achieved by producing immunological changes.

In this retrospective observational study 100 patients with hymenopteran venom allergy receiving immunotherapy and who have their follow-ups at the Allergology Department of the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV) were analyzed. To achieve this, the clinical records, and analytical results of these patients, obtained between June 2006 and March 2021, were reviewed. This study analyzed the immunological changes (specific IgE and IgG levels) brought on by specific venom immunotherapy as well as the clinical responses to hymenopteran stings suffered after starting the immunomodulatory treatment. Moreover, the results of bee immunotherapy and wasp immunotherapy were compared.

Furthermore, there was a descriptive analysis of the sociodemographic characteristics (like age, gender, residence, profession, and hobbies) of these patients.

Key words: Hymenoptera venom allergy, venom immunotherapy, retrospective study, Hymenoptera

2. Introducción

Los himenópteros son insectos del orden Hymenoptera que reciben su nombre por sus alas membranosas. Se dividen principalmente en dos superfamilias: los ápidos y los vespídeos. Las hormigas (*Formicidae*) también forman parte de los himenópteros, pero no van a formar parte de este trabajo. Entre los ápidos encontramos las abejas y los abejorros (género *Bombus*) y entre los vespídeos, los géneros más importantes son el género *Vespula*, el género *Polistes* y el género *Vespa* (figura 1).

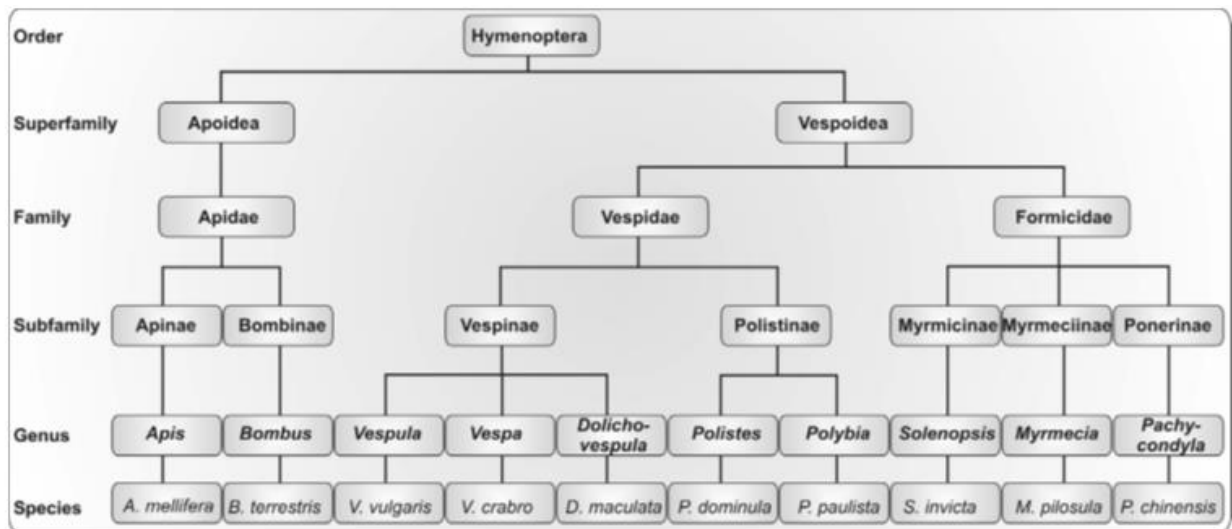


Figura 1. Taxonomía de los himenópteros relevantes en alergia (1)

Los ápidos tienen un aguijón aserrado quedándose clavado tras la picadura, por lo que sólo pueden picar una única vez. El veneno promedio liberado en una picadura por abejas está entre 50µg y 140µg (2;3). Por otro lado, los vespídeos, que son capaces de realizar picaduras repetidas ya que su aguijón es liso y por tanto no queda anclado, inyectan generalmente menor cantidad de veneno, alrededor de 3µg con cada picadura (3).

Las abejas son insectos bastante pacíficos que no suelen picar excepto cuando se sienten en peligro. Se les encuentra cerca de plantas con flores y de colmenas. Por otra parte, las avispas son más agresivas y como son carnívoras aparecen frecuentemente cerca de comida y basura. Son activas sobre todo en verano y hasta finales de otoño (4).

2.1 Epidemiología

Las picaduras por himenópteros son bastante frecuentes; 56,6% – 94,5% de la población general ha sufrido por lo menos una picadura a lo largo de su vida (5). La sensibilización al veneno de los himenópteros, que se define como un prick-test positivo y/o la presencia de IgE específica, es también extensa en la población general. Su prevalencia oscila entre 27% y 40% en adultos y llega hasta 50% en niños (5).

La alergia al veneno de los himenópteros es la causa principal de anafilaxia en adultos. En niños es reconocida como la segunda causa común de anafilaxia tras la de causa alimentaria

(5). La mayoría se deben a picaduras por abejas de miel y vespídos, en particular del género *Vespula* y *Polistes*.

2.2 Composición del veneno

Uno de los alérgenos más importantes del veneno de las abejas de miel (*Apis mellifera*) es la fosfolipasa A2 (Api m1). Esta enzima actúa como una citoquina y una citolisina indirecta (2). Otro alérgeno importante es la hialuronidasa (Api m2), que comparte hasta 50% de su identidad secuencial con la hialuronidasa del veneno de los vespídos. Estos dos alérgenos mayores, junto con la melitina (Api m4), componen la mayor parte del peso seco del veneno (6). A día de hoy se ha identificado un total de doce alérgenos en el veneno de las abejas de miel (tabla I).

Los abejorros tienen en su veneno fosfolipasa A2 (Bom p1), proteasa (Bom p4), hialuronidasa, fosfatasa ácida y otras proteínas no contenidas en el veneno de las abejas (2). Las picaduras por abejorros y por ende las reacciones alérgicas a ellas no son muy comunes en la población general. Los casos que existen suelen ser ocupacionales; ocurriendo en agricultores que usan a los abejorros para la polinización de plantas de invernaderos (6).

Con respecto a los vespídos, las dos especies alérgicas predominantes en España son la *Polistes dominula* y la *Vespula germanica* (3). Los alérgenos más importantes del veneno de los vespídos son la fosfolipasa A1 (Pol d1 y Ves v1) y el antígeno 5 (Pol d5 y Ves v5). La hialuronidasa (Pol d2 y Ves v2) es un alérgeno menor y tiene una gran semejanza a la de las abejas (6).

Tabla I. Alérgenos del veneno de *Apis mellifera*, *Polistes dominula* y *Vespula vulgaris* (6)

Allergens	Biological Function	Molecular Weight,	Dry Fraction of Venom, %	Positive sIgE, %	Glycosylation	Eucaryotic Expression
Api m 1	Phospholipase A2	16	7-15	95	Yes	Yes
Api m 2	Hyaluronidase	43	1-3	50	Yes	Yes
Api m 3	Acidic Phosphatase	45	1	37	Yes	Yes
Api m 4	Melittin	2.8	35-50	29/56	No	No
Api m 5	Dipeptidylpeptidase IV	102	1	60	Yes	Yes
Api m 6	Protease Inhibitor	8	1-2	42	No	Yes
Api m 7	Protease	39	<1	80	Yes	Yes
Api m 8	Carboxylesterase	70	<1	?	Yes	Yes
Api m 9	Carboxypeptidase	60	?	?	Yes	Yes
Api m 10	Icarapin	50-55	?	50	Yes	Yes
Api m 11	Major royal jelly protein	50-60	?	15/34	Yes	Yes
Api m 12	Vitellogenin	200	?	40	Yes	Yes
Pol d 1	Phospholipase A1	34	?	87	No	No
Pol d 2	Hyaluronidase	44	?	?	Yes	No
Pol d 4	Protease	33	?	?	Yes	No
Pol d 5	Antigen 5	23	?	66	No	Yes
Ves v 1	Phospholipase A1	35	6-14	79	No	Yes
Ves v 2	Hyaluronidase	45	1-3	32	Yes	Yes
Ves v 3	Dipeptidylpeptidase IV	100	1	?	Yes	Yes
Ves v 4	Protease	42	?	?	Yes	No
Ves v 5	Antigen 5	25	5-10	87	No	Yes
Ves v 6	Vitellogenin	200	?	?	Yes	Yes

Estos alérgenos tienen una gran importancia para el diagnóstico molecular de la alergia al veneno de los himenópteros, sobre todo a la hora de diferenciar entre los insectos responsables. Además, también juega un papel clave para la composición de la inmunoterapia.

2.3 Reacciones clínicas a las picaduras

Las reacciones a picaduras por himenópteros se pueden dividir según los diferentes endotipos en reacción fisiológica en individuos sanos, reacción alérgica mediada por IgE y células T, reacción alérgica en paciente con mastocitosis, sensibilización asintomática y reacciones inusuales (1).

En primer lugar, en los individuos sanos la clínica que da una picadura se debe a los efectos tóxicos del veneno y consiste en dolor, hinchazón, enrojecimiento y picor, tratándose de una reacción no inmunológica con inflamación local. En caso de picadura a nivel orofaríngeo puede provocar obstrucción de la vía aérea hasta en individuos no alérgicos debido al hinchazón/edema local que provoca (1).

En los individuos alérgicos anteriormente ha tenido lugar una sensibilización. Durante el primer contacto con el veneno, los alérgenos entran en el cuerpo donde lo captan las células presentadoras de antígenos (CPA), como las células dendríticas, los linfocitos B y los monocitos o macrófagos, para presentárselo posteriormente a los linfocitos CD4 (Th). Los Th se activan diferenciándose a Th2 que liberan citoquinas (IL-4, IL-13), lo cual activará a las células B y hará que maduren hacia células plasmáticas o de memoria que a su vez van a producir y liberar anticuerpos IgE específicos. Una gran cantidad de éstos se une a los receptores de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de los mastocitos o de los basófilos. Así ante un segundo contacto el alérgeno se va a unir a estos receptores FcεRI que van cargados de anticuerpos IgE específicos y provocará una reacción inmediata. El entrecruzamiento o cross-linking de anticuerpos IgE vecinos da lugar a la activación del mastocito o del basófilo provocando desgranulación y por ende liberación de mediadores inflamatorios (histamina, prostaglandina D2, heparina), que a su vez dará lugar a la reacción alérgica (1). Debido a que se trata de una reacción IgE mediada pertenece al tipo I de reacciones de hipersensibilidad según la clasificación de Gell y Coombs.

La reacción alérgica puede dividirse según la gravedad de los síntomas en leve, moderada o severa. En la reacción leve suele haber síntomas cutáneos generalizados como angioedema o urticaria, mientras que en la moderada el paciente tiene disnea, mareos y afectación del sistema gastrointestinal. La pérdida de conocimiento y anafilaxia con shock y parada cardiorrespiratoria se pueden dar en la reacción alérgica grave (1).

La reacción local amplia (LLR) se define como hinchazón/edema que sobrepasa 10 cm en diámetro y perdura más de 24 horas (2).

La anafilaxis se define como una reacción grave de inicio agudo y que supone una urgencia vital debido a que es potencialmente mortal. Los criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia se dividen en tres y la presencia de uno de estos hace que se considere el diagnóstico de anafilaxia muy probable (7):

- a) Inicio agudo (minutos hasta horas) con afectación de piel y/o tejido mucoso y por lo menos uno de los siguientes: a) compromiso respiratorio, o b) disminución de la tensión arterial o síntomas asociados a disfunción orgánica (síncope, incontinencia, ...).
- b) Aparición rápida de dos o más tras la exposición a un alérgeno potencial:
 - afectación de piel y/o mucosas (urticaria, hinchazón, ...)
 - compromiso respiratorio (disnea aguda, sibilancias, estridor, hipoxemia)
 - disminución de la tensión arterial o síntomas asociados
 - síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómitos, ...)
- c) Reducción de la tensión arterial (TA) tras exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (en minutos hasta horas): en niños reducción de >30%; en adultos descenso de la tensión arterial sistólica (TAS) por debajo de 90 mmHg o reducción de >30% de la TA basal del paciente.

Se ha visto que la severidad de los síntomas puede verse agravada por diferentes cofactores como mastocitosis concomitante, ejercicio físico intenso y factores de riesgo como sexo masculino y edad avanzada. También se ha visto que ciertos fármacos como betabloqueantes e IECAs pueden aumentar el riesgo de desarrollar reacciones más graves (8).

2.4 Diagnóstico de alergia al veneno de los himenópteros

La base para el diagnóstico supone la historia clínica positiva para una reacción sistémica tras una picadura (9). Hay que averiguar el número de picaduras sufridas, los síntomas, su severidad y la duración además del tratamiento aplicado y el himenóptero causal. También es importante evaluar si existe exposición frecuente a himenópteros (1). Adicionalmente hay que investigar sobre los factores de riesgo del individuo para anafilaxia como mastocitosis, fármacos, riesgos cardiovasculares y otras enfermedades concomitantes (1;8).

A partir de esta base se debe realizar unas pruebas diagnósticas adicionales (figura 2). El prick-test suele ser entre las primeras pruebas diagnósticas que se realizan. Se comienza a inyectar 1µg/ml de veneno pudiendo ir aumentando hasta 100µg/ml. El tiempo entre las pruebas debe comprender mínimo 15 minutos entre cada uno (4). Otra prueba cutánea que se suele realizar frecuentemente en combinación con el prick-test es la prueba intradérmica (intradermal test o IDT en inglés). Aquí la concentración inicial oscila entre 0,001–0,01µg/ml pudiendo incrementarse paso a paso hasta un máximo de 1µg/ml (10).

La sensibilidad del prick-test por si sólo está alrededor de 64%, mientras que la combinación de ambas pruebas cutáneas (prick-test y prueba intradérmica) alcanza una sensibilidad de 94% (1). Debido al periodo refractario tras una reacción a una picadura se recomienda realizar las pruebas cutáneas después de mínimo 2 semanas para así evitar la posibilidad de un falso negativo, aunque pueden darse falsos negativos durante hasta 1–2 meses (2;11).

A estas dos pruebas se les añade típicamente una prueba in-vitro. Se suele medir la concentración sérica de IgE específicas (sIgE) al veneno del himenóptero en estudio (4;9). Es recomendable no medirlo hasta que hayan pasado 1–6 semanas desde la picadura (1). Usando 0,35KUa/L como límite la prueba con sIgE tiene una sensibilidad de 90–100% para alergia al veneno de himenópteros (1).

Estas pruebas pueden dar los siguientes resultados: negativo, positivo simple, es decir a un himenóptero, o doble positivo. El resultado positivo simple nos confirma el diagnóstico de alergia, mientras que si sale negativo debemos de medir la concentración total de IgE (tIgE) y si ésta es baja debemos de bajar también el límite para sIgE; se deben de considerar valores entre 0,10–0,35kU/L como positivos (9). Aparte, puede plantearse realizar la prueba de activación de basófilos (BAT) y en caso de que todas las pruebas hayan salido negativas se debe considerar la posibilidad de que se trata de una reacción no alérgica (9).

Ante un resultado doble positivo es importante averiguar si se trata realmente de una alergia a múltiples himenópteros o si existe otra explicación. Adicionalmente a la alergia a más de un veneno, las pruebas positivas pueden ser causadas por a) anticuerpos IgE dirigidas a epítomos proteicos en alérgenos homólogos presentes en los venenos, b) IgE específicos para determinantes de carbohidratos de reacción cruzada (cross-reactive carbohydrate determinants o CCDs en inglés) clínicamente irrelevantes, y c) sensibilización asintomática (1). Por lo cual está indicado realizar más pruebas: ensayo inhibidor de IgE, prueba de activación de basófilos o diagnóstico molecular (9).

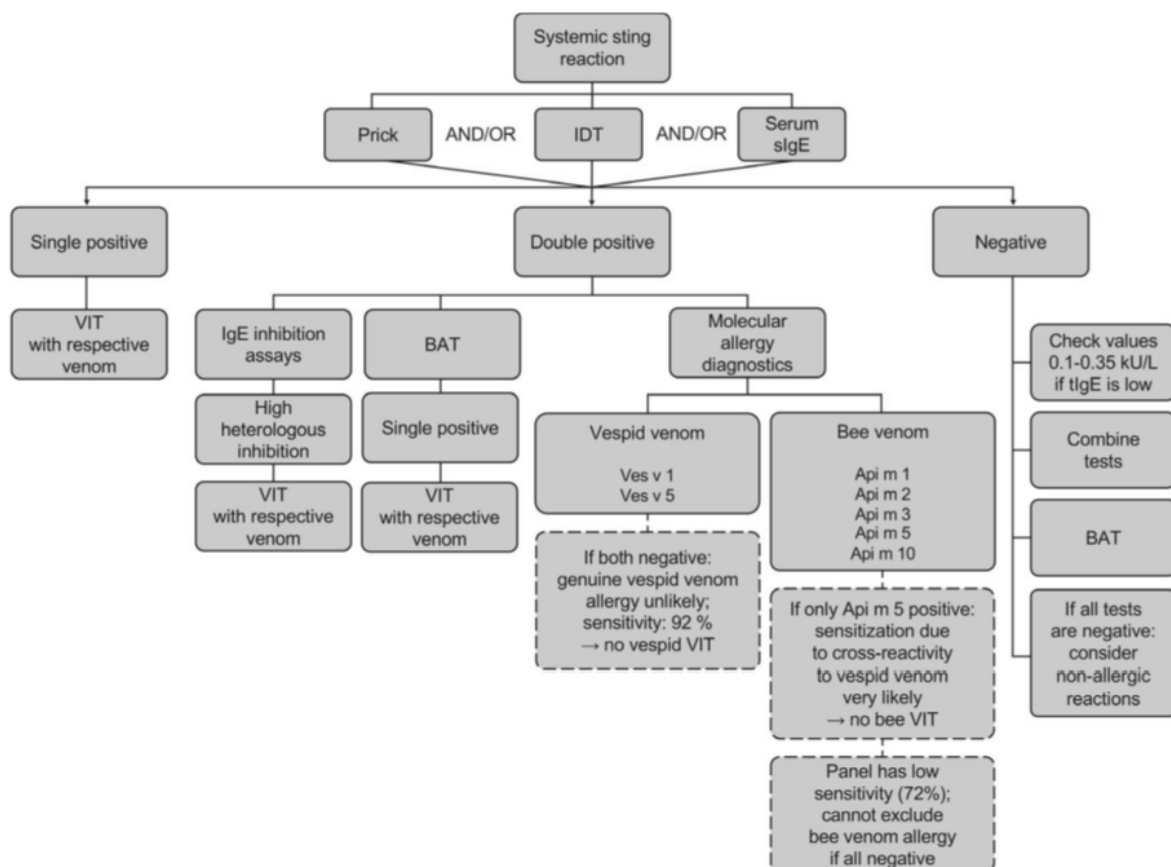


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de alergia al veneno de himenópteros (9)

La prueba de activación de basófilos (BAT) tiene la capacidad de replicar in-vitro detenidamente la reacción de hipersensibilidad tipo I que se desarrolla in-vivo cuando individuos alérgicos son expuestos al alérgeno. Varios estudios han demostrado una alta sensibilidad (85–100%) y especificidad (83–100%) de BAT para diagnosticar alergia al veneno himenóptero (12). Además, se ha visto que BAT suele dar con menos frecuencia doble positivo

en comparación con otras pruebas diagnósticas y cuando existe un resultado doble positivo frecuentemente es capaz de identificar el alérgeno dominante (1;13).

El ensayo de inhibición de IgE (IgE inhibition assay en inglés) es un método para la detección en sangre de IgE específicas que se basa en la habilidad de los sIgE de unirse con el alérgeno. La diferencia entre IgE total antes de la incubación con el alérgeno y la concentración después de la incubación refleja la concentración relativa de IgE específica al alérgeno usado (14). Se ha visto que esta prueba puede ser útil en distinguir entre una reacción cruzada y una auténtica doble sensibilización (9).

El diagnóstico molecular se basa en la determinación de sIgE frente a alérgenos singulares de los venenos, es decir que es capaz de especificar el alérgeno exacto responsable de la clínica del paciente (1). Es por eso por lo que se conoce como component-resolved diagnostics o CRD en inglés. Actualmente tiene aún una utilidad limitada debido a que no todos los alérgenos relevantes están disponibles (9), pero aun así puede ser de utilidad usando los alérgenos disponibles (figura 3), sobre todo en caso de doble positividad.

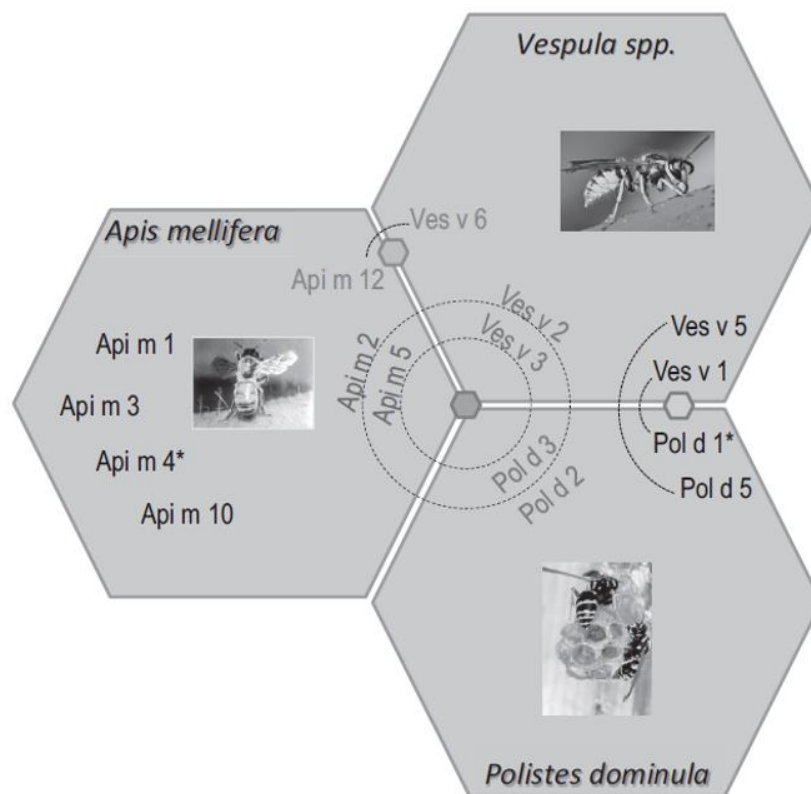


Figura 3. Marcadores recombinantes y alérgenos de reacción cruzada (16)

Típicamente se utilizan Ves v1, Ves v5, Pol d1, Pol d5 del veneno de las avispas y Api m1, Api m2, Api m3, Api m5 y Api m10 del veneno de las abejas (4;16).

En caso de que Ves v1 y Ves v5 han dado negativo es poco probable que exista alergia al veneno de las avispas, aportando una sensibilidad de 92% (1;9). No se suele usar otros alérgenos ya que son homólogos a los alérgenos del veneno de las abejas de miel y que por lo

tanto demostrarán reactividad cruzada. Entre ellos están las hialuronidasas Ves v2 y Api m2, las dipeptidil-peptidasas Ves v3 y Api m5 y las vitelogeninas Ves v6 y Api m12 (16).

A parte, los determinantes de reacción cruzada también provocan frecuentemente reacción cruzada. Sin embargo, se ha visto que los anticuerpos IgE dirigidos a CCDs responsables para una gran parte de las reacciones cruzadas in-vitro son clínicamente irrelevantes (17), es decir que no provocan clínica en el paciente. La mayoría de CCDs son inducidas por exposición al polen y picaduras por insectos (18;19).

Los determinantes de carbohidratos de reacción cruzada o CCDs son estructuras carbohidratadas unidas a proteínas. En cuanto a los alérgenos de insectos y plantas el epítipo estructural más relevante es la α -1,3-fructosa en el residuo del carbohidrato ligado a Asn de los N-glicanos (20).

Del veneno de las abejas se usa un panel con una combinación de diferentes alérgenos para el diagnóstico molecular. Se ha visto que la combinación de Api m1, Api m2, Api m3, Api m4, Api m5 y Api m10 aporta una sensibilidad diagnóstica de aproximadamente 74%, por lo que la negatividad de todos no permite excluir alergia al veneno de las abejas (1;9). Ante positividad de únicamente Api m5 es muy probable que se trate de una sensibilización por reactividad cruzada al veneno de las avispas (9).

La correcta identificación de los alérgenos responsables y por tanto el diagnóstico exacto tienen una elevada importancia a la hora de iniciar la inmunoterapia, ya que determina si el paciente requiere inmunoterapia al veneno de las abejas o las avispas o a ambas.

En cuanto a los abejorros, se ha visto que el veneno se asemeja al veneno de las abejas de miel y que contiene dos alérgenos de secuencia conocida, la fosfolipasa A2 y una proteasa. Sin embargo, la fosfolipasa A2 ha demostrado una reactividad cruzada de sólo 53% con la fosfolipasa A2 de la abeja (Api m1) (16;19), debido a la baja homología secuencial (21). Por esto no sirve tratar a un paciente con alergia al veneno de los abejorros con inmunoterapia con veneno de abejas. La alergia al veneno de los abejorros no es muy frecuente en la población general, pero se ha visto un aumento en personas que trabajan en invernaderos, por lo que la historia clínica del paciente nos ayudará en su diagnóstico.

2.5 Inmunoterapia con veneno de himenópteros

La inmunoterapia constituye el único tratamiento capaz de prevenir futuras reacciones sistémicas a picaduras. Se ha visto que tiene una efectividad del 77–84% en pacientes tratados con veneno de abejas, y del 91–96% en pacientes recibiendo veneno de avispas (22). La diferencia en eficacia entre la inmunoterapia con veneno de abejas y la con veneno de avispas no está totalmente comprendida, pero se sospecha que la cantidad de veneno inyectado en una picadura por abeja es mayor y más constante (22) y que algunos pacientes alérgicos al veneno de las abejas está sensibilizado a una proteína que sólo está presente en baja cantidad en la solución inmunoterapéutica (5). Por ejemplo, pacientes con sensibilización predominante a Api m10 que puede estar infrarrepresentado en ciertas soluciones de veneno de abejas disponibles, y que por lo tanto puede provocar fracaso de la inmunoterapia (23;24).

2.5.1 Indicaciones

La inmunoterapia con veneno (VIT) está indicada (figura 4) en adultos y niños tras una reacción alérgica sistémica más allá de sintomática cutánea generalizada con sensibilización al veneno del insecto culpable documentada (prick-test y/o prueba con sIgE y/o BAT positivos) (5;22). También debe plantearse en adultos con únicamente sintomatología cutánea generalizada sólo cuando se acompaña de alto riesgo de reexposición y/o afectación de la calidad de vida (quality of life o QoL en inglés) (22;25). También debe plantearse en caso de pacientes con mastocitosis e historia de reacciones sistémicas (25).

Por lo general, pacientes con reacciones locales amplias (large local reaction o LLR) tienen un riesgo mínimo de progresar a reacción sistémica, por lo que no está indicada la inmunoterapia (5). Aproximadamente sólo un 0,8–7% llegan a desarrollar reacciones sistémicas en el futuro (22). Sin embargo, en caso de que sea mayor de 15cm, recurrente o muy molesta para el paciente puede plantearse realizar inmunoterapia (22;25).

La inmunoterapia no está indicada ante detección de sensibilización casual o si la sensibilidad no puede ser verificada mediante pruebas diagnósticas (5;22). Además, tampoco está indicada en pacientes con reacciones atípicas que no se pueden atribuir a una reacción de hipersensibilidad tipo I como vasculitis, rabdomiólisis, púrpura trombocitopénica o fallo renal después de múltiples picaduras (5;22).

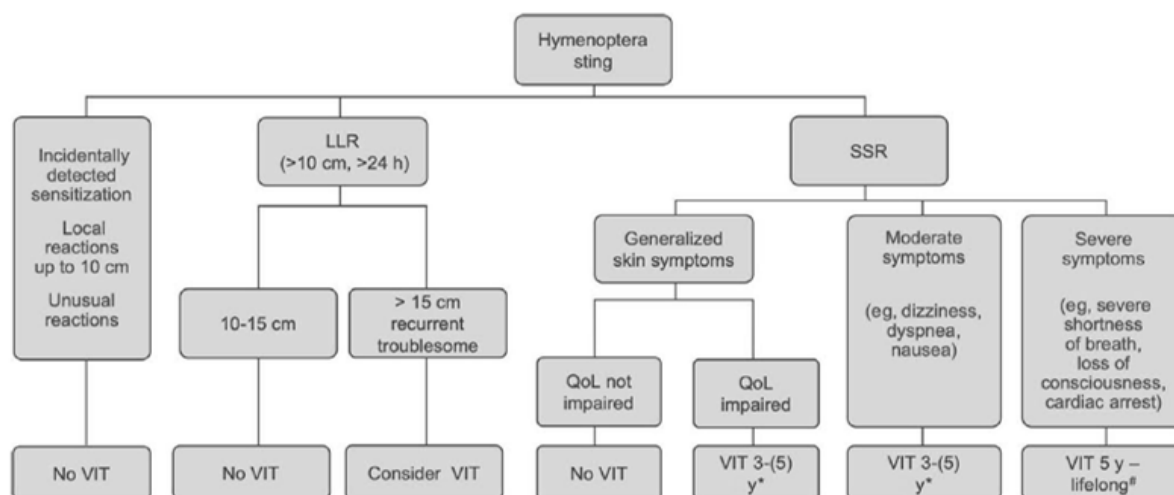


Figura 4. Algoritmo de indicaciones para inmunoterapia con veneno (VIT) (9)

2.5.2 Contraindicaciones

Las enfermedades cardíacas por si no son una contraindicación, sino que se debe evaluar el riesgo/beneficio para cada paciente (22). Además, se debe tener en cuenta los medicamentos que toma el paciente, como por ejemplo los betabloqueantes ya que estos pueden disminuir la eficacia de la adrenalina (26), la cual constituye el tratamiento de rescate de los alérgicos. Sin embargo, no está estrictamente contraindicado el uso de betabloqueantes durante la VIT. Así mismo, tampoco están contraindicados los AINEs, pero se debe de informar al paciente sobre sus riesgos (22); los AINEs pueden aumentar la severidad de los síntomas.

Tanto las neoplasias malignas como las enfermedades autoinmunes no suponen una contraindicación si la enfermedad está en remisión o estable, pero suele limitarse su aplicación a pacientes con alto riesgo, es decir que más se benefician de la VIT (22).

No se han visto mayores efectos adversos o problemas en embarazadas con VIT comparado con la población general, pero debido a que existen pocos estudios sobre ello, está contraindicado iniciar VIT en embarazadas. Si la mujer ya está con VIT y la está tolerando bien, se puede continuar con la misma, ya que el riesgo de recaída tras suspensión prematura de VIT es alto y el riesgo de efectos adversos bajo (22).

Inmunoterapia no está contraindicada en pacientes con mastocitosis, pero la protección que aporta puede ser menor, por lo que la EAACI recomienda prolongar la VIT en estos pacientes y también en pacientes con niveles séricos de triptasa elevados que han sufrido una SSR inicial severa (22).

2.5.3 Mecanismo de acción de VIT

El objetivo de la inmunoterapia es conseguir una tolerancia al veneno, es decir que una picadura ya no provoque una reacción sistémica en los pacientes alérgicos.

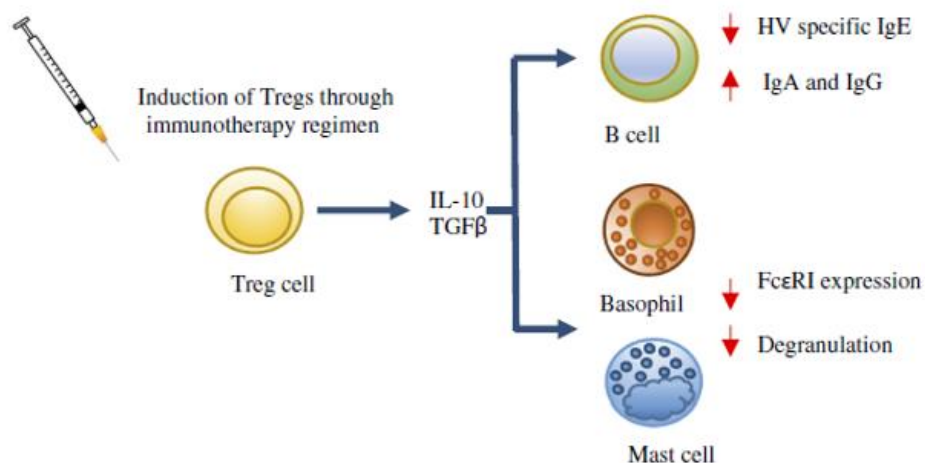


Figura 5. Mecanismo de acción de la inmunoterapia (5)

La exposición continuada a veneno suprime los subgrupos de células T alérgeno-específicos y empuja el cambio hacia células T reguladoras (Tregs), que secretan IL-10 y TGFβ. Estos mediadores a su vez provocan un cambio en la producción de los anticuerpos por parte de las células B; provocando un cambio de IgE hacia la producción de isotipos no inflamatorios como IgA e IgG. La IL-10 también actúa directamente en la inhibición de la desgranulación de mastocitos y basófilos además de la disminución de la expresión de FcεRI (figura 5).

La VIT no sólo induce Tregs sino también Th1 que son capaces de suprimir Th2 que son pro-alérgicos. La supresión de Th2 además provoca una disminución en los niveles de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 lo cual da lugar a la desensibilización de los mastocitos y basófilos (1). Los anticuerpos bloqueantes producidos por las células B, sobre todo IgG4, son capaces de competir con IgE por el alérgeno bloqueando así la formación de complejos IgE-alérgeno

(3;5). Ese bloqueo impide el cross-linking de los receptores de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de los basófilos y mastocitos y por ende inhibe la desgranulación de estas células y puede prevenir la reacción alérgica (3). Los anticuerpos bloqueantes IgG también inhiben la presentación por parte de las IgE del alérgeno a las células T al bloquear los receptores de baja afinidad (FcγRIIb) en la superficie de las células B, y detiene el impulso inductor para las células de memoria (3). Por otra parte, se cree que las IgG4 tienen un efecto antiinflamatorio.

La inducción de células B de fenotipo regulatorio (Breg) que tiene lugar durante VIT, juega un papel importante en conseguir la tolerancia. Las Bregs son capaces de suprimir la proliferación de células T veneno-específicas y de inducir Tregs, ayudando así la desviación hacia un fenotipo de tolerancia (1).

2.5.4 Protocolos y procedimiento de VIT

La inmunoterapia está compuesta por dos fases: la fase del up-dosing (dosis crecientes hasta llegar a la dosificación final que aporta el efecto protector) y una fase de mantenimiento (administración de una dosis fija en intervalos regulares para mantener la tolerancia) (5;26).

Existen diferentes protocolos para llegar a la fase de mantenimiento (tabla II). Tenemos el protocolo convencional donde la dosis de mantenimiento es alcanzada tras varios meses. Para acortar ese tiempo se han desarrollado otros protocolos, como el protocolo rush y el ultra-rush, donde las inyecciones son administradas varias veces al día en días consecutivos. También existe el protocolo cluster con varias inyecciones al día usualmente separadas 1-2 semanas (22).

Tabla II. Protocolos de dosificación de VIT (27)

Protocolo	Tiempo para la dosis de mantenimiento	Dosis acumulativas (μg)	Dosis acumulativas a los 15 días (μg)	Clase de veneno
Tradicional ¹⁵	49 días	325	15	Abeja/véspidos
Cluster ²	29 días	266	132	Abeja/véspidos
Rush ⁴⁴	21 días	398	298	Abeja/véspidos
Rush ⁴⁵	4 días	519	619	Abeja/véspidos
Rush ⁴²	3 días	176	276	Abeja/véspidos
Rush ⁴³	6 horas	216	416	véspidos

Por lo tanto, dependiendo del protocolo elegido la dosis de mantenimiento puede alcanzarse en semanas o meses, o en días e incluso horas (5;26).

La dosis de inicio recomendada por la EAACI está entre 0,001μg y 0,1μg, a partir de la cual se va aumentando paso a paso hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Una dosis de 100μg típicamente ofrece protección adecuada contra SSR en la mayoría de los pacientes con alergia al veneno de los himenópteros (22).

Una vez alcanzada esa dosis de mantenimiento el extracto de veneno debe ser inyectado regularmente con el fin de mantener los efectos a largo plazo (5). La dosis de mantenimiento usualmente está en 100μg, que es la dosis equivalente a dos picaduras por abejas de miel o cinco picaduras de avispa (5;22). En algunos casos concretos está recomendado aumentar la dosis a 200μg. A este grupo pertenecen pacientes que han desarrollado SSR tras una picadura

aun estando con VIT con una dosis de 100µg de mantenimiento. También debe plantearse en pacientes con alto riesgo de exposición como por ejemplo los apicultores (5;22).

El intervalo de mantenimiento recomendado para VIT con 100µg de veneno es de 4–6 semanas en caso de extractos acuosos y 6–8 semanas usando los extractos depot. La EAACI recomienda la administración de inyecciones cada 4 semanas durante el primer año de VIT, después cada 6 semanas durante el segundo año, y en caso de VIT de 5 años de duración se recomienda administrar inyecciones cada 8 semanas a partir del tercer año (22).

Una duración de 3 años de VIT suele ser suficiente en la mayoría de los casos, sin embargo, una duración de 5 años se asocia a mayor efectividad a largo plazo (5). Se debe considerar VIT de por vida en pacientes con SSR inicial severa, pacientes que han sufrido efectos adversos sistémicos durante VIT, y pacientes con alergia al veneno de las abejas con alto riesgo de futuras picaduras (22).

La adherencia a la inmunoterapia suele ser muy alta; llegando hasta 95% en VIT de 3 años y aproximadamente 84% en VIT de 5 años (28). La flexibilidad en la VIT ayuda a obtener estos altos valores en adherencia. Se puede cambiar del extracto acuoso al extracto depot sin que haya repercusión sobre la eficacia o seguridad del tratamiento (26), ya que ambos extractos han demostrado tener la misma eficacia.

2.5.5 Efectos adversos durante VIT

Los protocolos convencionales parecen ser los mejor tolerados, mientras que los protocolos rush y ultra-rush se han asociado más frecuentemente con efectos adversos (22).

Los efectos adversos por lo general suelen ser leves y responden bien al tratamiento antialérgico convencional (22). La aparición de LLR no está relacionada con un riesgo aumentado de efectos adversos y por ende no requiere ajustamiento de dosis. Sin embargo, la aparición de reacciones sistémicas requiere reducir la dosis y seguir temporalmente la VIT con la última dosis bien tolerada (25). El riesgo de eventos adversos tampoco está asociado con la severidad de la reacción inicial, el nivel de concentración de sIgE o la reactividad durante el prick-test a concentraciones bajas de veneno (22).

Premediación con antihistamínicos H1 ha demostrado reducir las reacciones locales y las reacciones sistémicas leves, incrementando así la tolerabilidad de la VIT sin comprometer su eficacia (25), por lo que se recomienda en la guía de la EAACI. Pero se debe tener en cuenta que son capaces de enmascarar los signos de alarma de SSR (25).

En caso de que las reacciones sistémicas impidan llegar a la dosis de mantenimiento y que la aplicación de antihistamínicos sea insuficiente, se puede emplear omalizumab (25;26).

Los factores de riesgo para sufrir SSR durante VIT son altos niveles de triptasa basal, mastocitosis y el veneno de abejas (22;26).

2.5.6 Seguimiento y efectos a largo plazo

El Gold Standard para comprobar y monitorizar la efectividad de VIT es la prueba de la repicadura (22). Se recomienda realizar repicaduras tan pronto como sea posible para identificar a aquellos pacientes que no están protegidos con la dosis de mantenimiento de 100µg. Además, también tiene un efecto importante sobre la calidad de vida (QoL) de los pacientes ya que se ha visto que pacientes que han experimentado una repicadura con éxito, tienen menos temor y por ende ya no se sientan restringidos en su vida diaria (29).

En caso de que no sea posible realizar la prueba estandarizada de repicadura puede ser de utilidad obtener información sobre picaduras ocurridas en aire libre (no planeadas/accidentales), aunque el riesgo de identificación errónea del insecto agresor y el hecho de que no se trata de un proceso estandarizado, reduce su fiabilidad (22).

Se ha visto que únicamente 2,7% de pacientes con alergia al veneno de las abejas sufren SSR después de recibir VIT comparado con 39,8% en sujetos no tratados (29). La tolerancia al veneno es alcanzada rápidamente con la inmunoterapia y en casi 90% de pacientes ya se adquiere la protección después de una semana tras alcanzar la dosis de mantenimiento. Sin embargo, se desconoce aún cuánto tiempo dura esta protección después de suspender VIT, por lo que se recomienda una duración indefinida de VIT en pacientes con riesgo muy alto. Además, actualmente no existe ninguna prueba y ningún parámetro que puede estimar el riesgo individual de recaída (22) y se ha visto que un número elevado de pacientes pueden perder la tolerancia con el tiempo después de dejar la VIT (29), por lo que es importante el seguimiento de estos pacientes.

3. Hipótesis

Los pacientes que reciben inmunoterapia con extracto de veneno de himenópteros experimentan cambios inmunológicos que pueden ofrecer protección ante posibles picaduras futuras.

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal

- Evaluación de los cambios inmunológicos en pacientes tratados con inmunoterapia específica.

4.2 Objetivos secundarios

- Evaluación de la eficacia de la inmunoterapia específica a través de la evolución del perfil clínico en pacientes que posteriormente han sufrido picadura espontánea.
- Comparación de los resultados de inmunoterapia con veneno de abeja y avispa.

4.3 Objetivo exploratorio

- Valoración de los datos demográficos de la población objetivo.

5. Metodología

5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo observacional no intervencionista realizado mediante la revisión de historias clínicas de pacientes que acudieron a las consultas de Alergología en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y que han sido diagnosticados de alergia al veneno himenóptero. Se evaluaron los datos comprendidos en el intervalo del 01/06/2006 hasta el 30/03/2021.

5.2 Población objetivo

Se incluyeron 100 pacientes seguidos por el Servicio de Alergología de HUMV con alergia al veneno de himenópteros que han recibido inmunoterapia específica en el pasado o presente.

5.2.1 Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes con alergia al veneno de himenópteros en inmunoterapia específica seguidos por el Servicio de Alergología del HUMV.

5.2.2 Criterios de exclusión

- ✖ Pacientes con alergia al veneno de himenópteros no candidatos a inmunoterapia.

5.3 Descripción

Se realizó una revisión de las historias clínicas electrónicas de la población objeto anteriormente descrita. Con los datos obtenidos a través del programa Visor del HUMV se creó una base de datos utilizando el programa SPSS con todas las variables detalladas a continuación, habiéndose incluido únicamente la información considerada relevante para los objetivos de este estudio.

- Variables epidemiológicas:
 - Sexo
 - Edad
 - Residencia
 - urbano > 50.000 habitantes
 - semiurbano 50.000 – 10.000 habitantes
 - rural < 10.000 habitantes
 - Localización
 - Profesión (apicultor, jardinera, forestal, ganadero, estudiante, etc.)
 - Aficiones relevantes (jardinería, apicultor aficionado, deporte al aire libre, ...)
- Variables clínicas y analíticas:
 - Reacción clínica inicial
 - Reacción local mayor
 - Reacción sistémica leve
 - Reacción sistémica grave o anafilaxia
 - Tipo de alergia
 - Abeja
 - Avispa (véspula, polistes)
 - Pruebas cutáneas basales
 - Nivel de IgE total y triptasa sérica inicial
 - Valores iniciales de IgE e IgG específicas
 - IgE abeja, IgG anti-abeja
 - IgE avispa, IgG anti-avispa
 - IgE polistes, IgE anti-polistes
 - Duración de la inmunoterapia (VIT) en años
 - Tipo de inmunoterapia recibido
 - IT con veneno de *Apis mellifera*
 - IT con veneno de *Vespula spp*
 - IT con veneno de *Polistes spp*
 - IT con dos venenos
 - Revisiones de las pruebas cutáneas
 - Revisiones de las analíticas
 - Número de picadura(s) espontánea(s) tras iniciar IT

- Reacción clínica a la picadura espontánea
 - Ninguna
 - Reacción local leve o mayor
 - Reacción sistémica leve o grave (anafilaxia)

El análisis de los datos se realizó con un tamaño muestral de 100 pacientes con la ayuda del programa SPSS, usando también GeoGebra y Microsoft Excel. La revisión bibliográfica de estudios científicos relacionados con el tema se realizó utilizando PubMed.

5.4 Aspectos éticos

El estudiante se compromete a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal. En concreto, declara haber leído y comprendido el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como el resto de la normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Dicho reglamento se centra en el análisis del impacto de privacidad, en el deber de información, el consentimiento, la transparencia, la seguridad y en el hecho de que se deben garantizar los derechos de los ciudadanos en relación con la protección de su privacidad.

6. Resultados

6.1 Datos sociodemográficos

Se analizaron 100 pacientes diagnosticados de alergia al veneno de los himenópteros que recibieron o están recibiendo inmunoterapia en el Servicio de Alergología del HUMV.

Las edades de estos pacientes están comprendidas entre 10 y 84 años, con una edad media de aproximadamente 56 años y una desviación estándar de 15,7 años. La distribución de estas viene representada en forma de un histograma (figura 6).

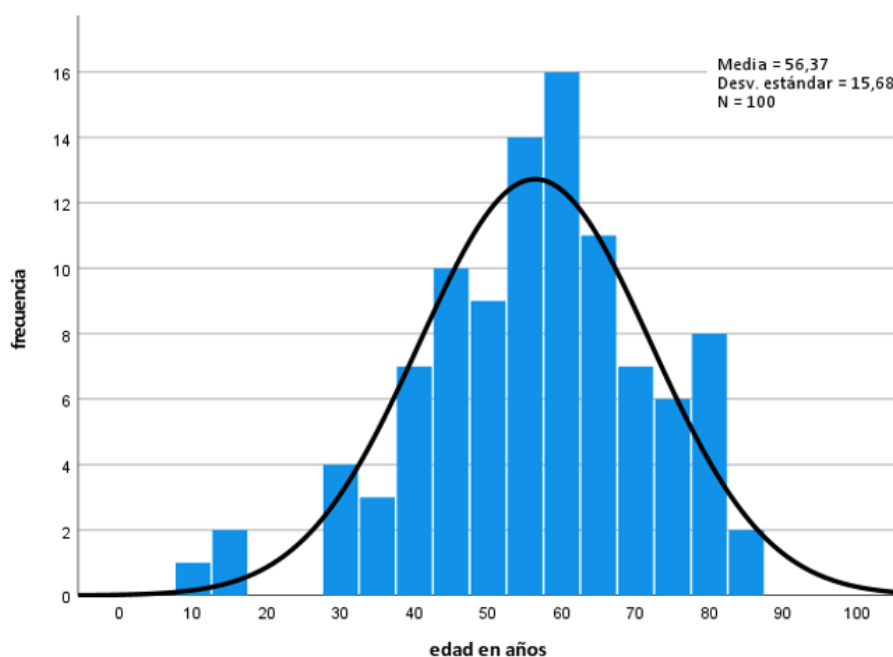


Figura 6. Histograma de los pacientes

En cuanto a la distribución del sexo se puede ver que hay un predominio de varones (68%) comparado con mujeres (32%) (tabla III).

Tabla III. Sexo de pacientes

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
varón	68	68,0	68,0	68,0
mujer	32	32,0	32,0	100,0

En el Servicio de Alergología de HUMV se atienden pacientes con diferente nivel demográfico. Se han distinguido tres niveles ambientales según el lugar de residencia. El ambiente rural incluye poblaciones de menos de 10.000 habitantes, el ambiente semiurbano poblaciones de 10.000 – 50.000 habitantes y el ambiente urbano poblaciones con más de 50.000 habitantes. Como se puede observar en la figura 7 existe un predominio de pacientes que viven en un ambiente rural (62%).

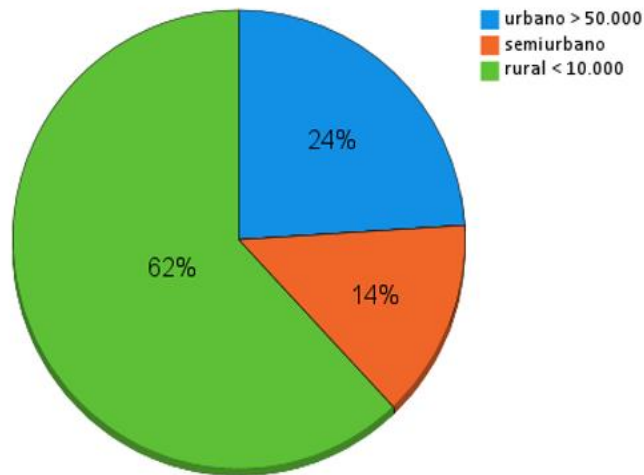


Figura 7. Recuento de residencia (n=100)

Excepto en 34 pacientes había documentación acerca de la profesión y/o de aficiones relevantes. Se ha visto que el 31,8% (21) tiene exposición laboral, 45,5% (30) exposición no laboral, 3% (2) exposición tanto laboral como no laboral y 19,7% (13) sin mayor exposición a himenópteros (figura 8). Entre exposición laboral se incluyeron los apicultores profesionales, los que trabajan al aire libre (forestal, jardinero, etc.) y los ganaderos. La exposición no laboral incluye los apicultores aficionados, la cercanía a colmenas o nidos (familiar apicultor, casa rural, etc.) y practicar deporte al aire libre (tabla IV).

En cuanto a la apicultura, se ha visto que 23 pacientes eran apicultores (profesionales o aficionados) y tres pacientes tenían algún familiar apicultor.

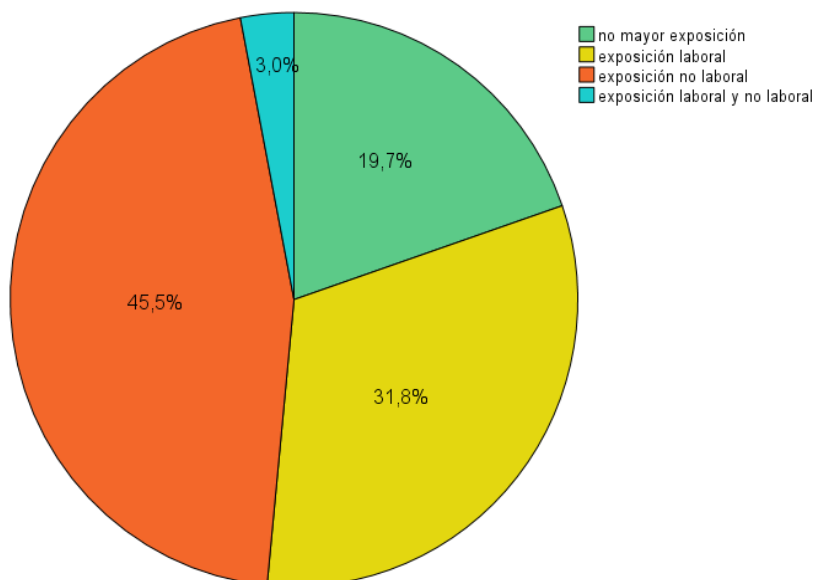


Figura 8. Exposición a himenópteros (n= 66)

Tabla IV. Profesiones y aficiones relevantes

Profesión	(n = 50)
apicultor	6
forestal	4
jardinero	3
trabajo al aire libre	7
ganadero	3
otras	27
Aficiones relevantes	(n = 33)
apicultor aficionado	17
familiar apicultor	3
deporte al aire libre	4
colmenas/nidos cerca	4
casa rural/huerta	5

6.2 Datos clínicos

Al tratarse de individuos con alergia al veneno de himenópteros, todos los pacientes presentaban una reacción alérgica inicial. En la tabla V viene resumido el tipo de reacción padecida, es decir, si se trató de una reacción local mayor (RLM), una reacción sistémica leve o si tuvo una anafilaxia. Como se puede observar un 73% de los pacientes sufrieron una reacción anafiláctica, 20% una reacción sistémica leve y 7% una reacción local mayor.

Tabla V. Reacción alérgica inicial

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Reacción local mayor	7	7,0	7,0	7,0
Reacción sistémica	20	20,0	20,0	27,0
Anafilaxia	73	73,0	73,0	100,0

En la figura 9 se observa la clínica de los pacientes durante esa reacción inicial. Entre estos, síntomas cutáneos (prurito, urticaria, angioedema), disnea, mareo, pérdida de conocimiento o síncope, hipotensión, afectación de la vía respiratoria superior, parestesia, afectación gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos) y otros como alteración de la visión, sibilancias, opresión torácica, pérdida del control de los esfínteres.

Un paciente junto con sus otros síntomas sufrió un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) tras ser picado por más de 60 avispas asiáticas, lo cual se conoce también como síndrome de Kounis.

Como se puede observar en la gráfica, la mayoría de los pacientes presentaba urticaria (78), seguido de prurito (58) y angioedema (53) durante la reacción inicial. La hipotensión al ser un dato que requiere medición no siempre estaba especificada en los informes, por lo cual presenta un alto número de datos no especificados.

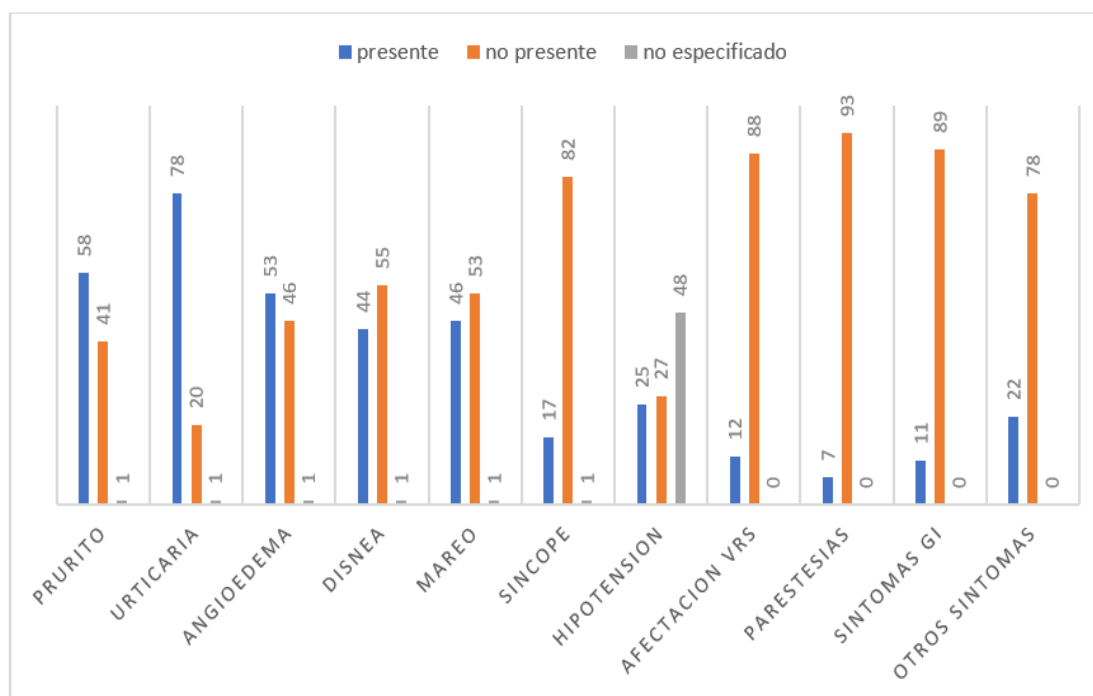


Figura 9. Síntomas en la reacción inicial (n=100)

Los datos demográficos y clínicos vienen resumidos en la siguiente tabla:

Tabla VI. Características de la población en estudio

variable	n = 100
Edad (años), media (rango)	56,37 (10 – 84)
Sexo: ♂/♀ (%)	68/32
Residencia	
rural	62 %
semiurbano	14 %
urbano	24 %
Reacción clínica inicial	
LLR	7 %
SR	20 %
anafilaxia	73 %
Tipo de veneno en IT	
<i>Apis mellifera</i>	47 %
<i>Vespula spp</i>	50 %
<i>Polistes spp</i>	2 %
dos venenos	1 %
Duración de IT (años), media (rango)	3,17 (0 – 10)

6.3 Datos diagnósticos

Para proceder a diagnosticar a los pacientes se realizaron pruebas intradérmicas con el veneno de los himenópteros. En la figura 10 se pueden observar los resultados de la prueba intradérmica inicial.

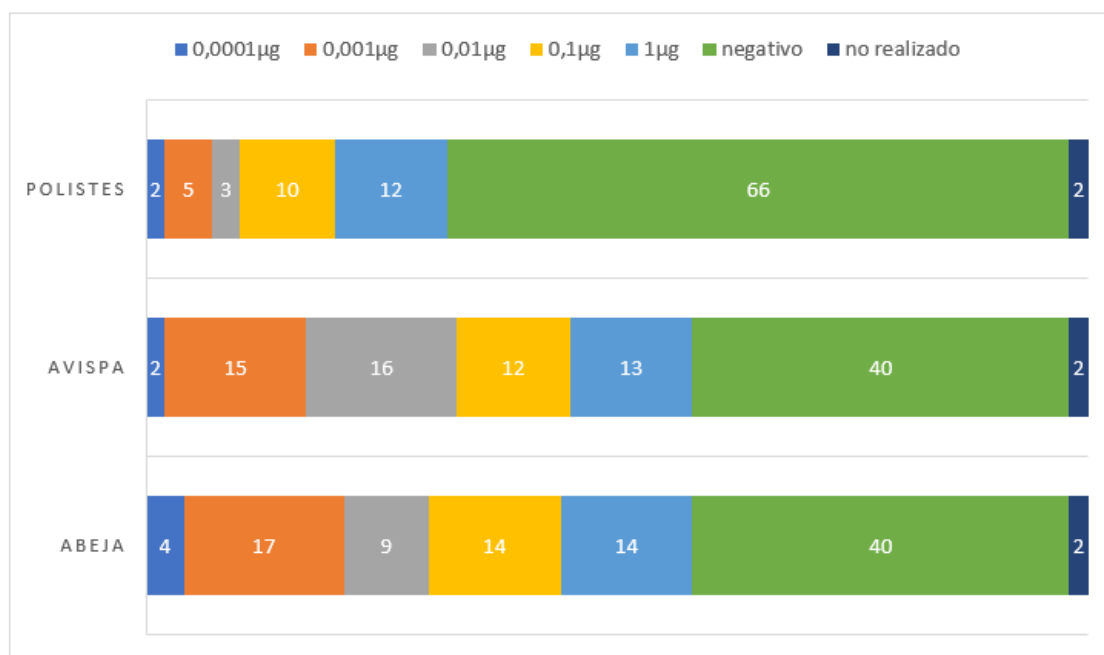


Figura 10. Prueba intradérmica inicial (n=100)

Se realizaron test cutáneos con diferentes concentraciones de veneno por debajo de 1 µg, la cual puede causar reacciones inespecíficas en la piel. Se obtiene 44 positivos para abeja, 45 para avispa y 20 para polistes. Dependiendo de la concentración a la que se provoca una respuesta positiva se obtiene el nivel de sensibilización, siendo mayor cuanto menor sea la concentración necesaria para alcanzar la respuesta positiva (tabla VII).

Tabla VII. Prueba intradérmica inicial

	abeja	avispa	polistes
■ 0,0001µg	4	2	2
■ 0,001µg	17	15	5
■ 0,01µg	9	16	3
■ 0,1µg	14	12	10

Se analizó la IgE para abeja en 99 pacientes, la IgE para avispa en 98 y la IgE para polistes en 81 pacientes. Se consideró la IgE positiva si tenía un valor $\geq 0,35$ kUA/L y negativa si era inferior. Considerando esto tenemos 71 pacientes con una IgE específica positiva a abeja, 68 pacientes tuvieron la IgE a avispa positiva y 44 pacientes la IgE a polistes.

En el diagrama de cajas (figura 11) se comparan los resultados de las IgE séricas basales frente a los tres himenópteros, observándose unos valores mayores para abeja, con una mediana de 1,65 kUA/L y un RIC de 10,28 kUA/L, y avispa, con una mediana de 1,66 kUA/L y un RIC de 10,42 kUA/L, comparado con polistes que tiene una mediana de 0,45 kUA/L y un RIC de 3,12 kUA/L. El RIC hace referencia al rango intercuartílico, es decir, corresponde a la diferencia entre el tercer y el primer cuartil de la distribución.

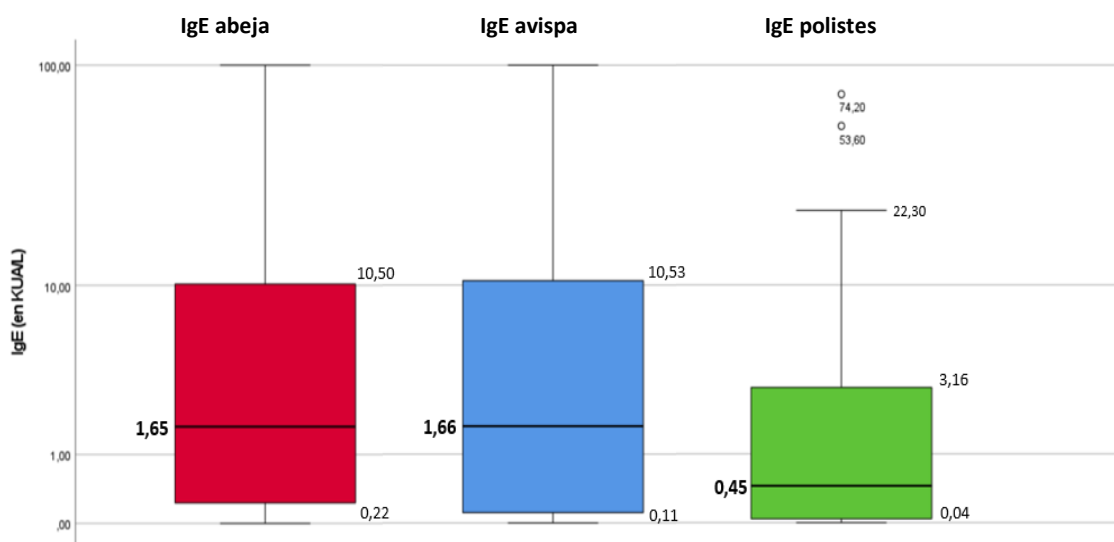


Figura 11. Diagrama de cajas con los resultados de sIgE basales para abeja, avispa y polistes, expresados en kUA/L

Mediante unos histogramas se muestra la distribución de la población en estudio según los valores basales de la IgE específica para abeja, avispa y polistes, en los que se puede observar una frecuencia mayor de individuos en los valores bajos (figura 12).

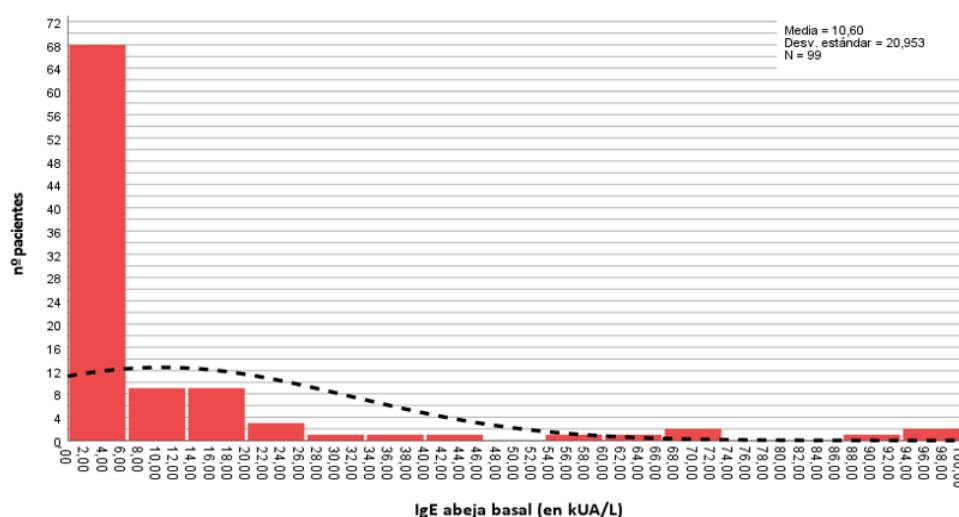


Figura 12a. Distribución de los valores basales de IgE específica para abeja

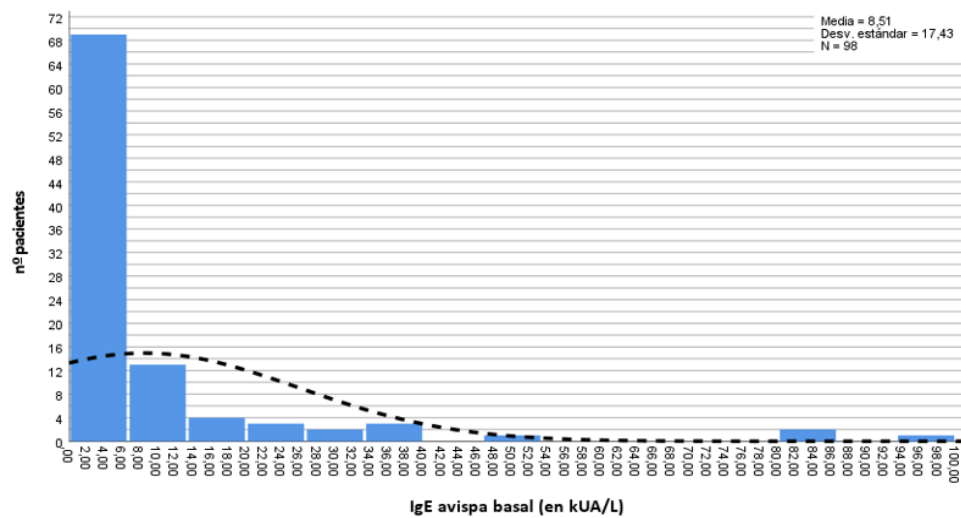


Figura 12b. Distribución de los valores basales de IgE específica para avispa

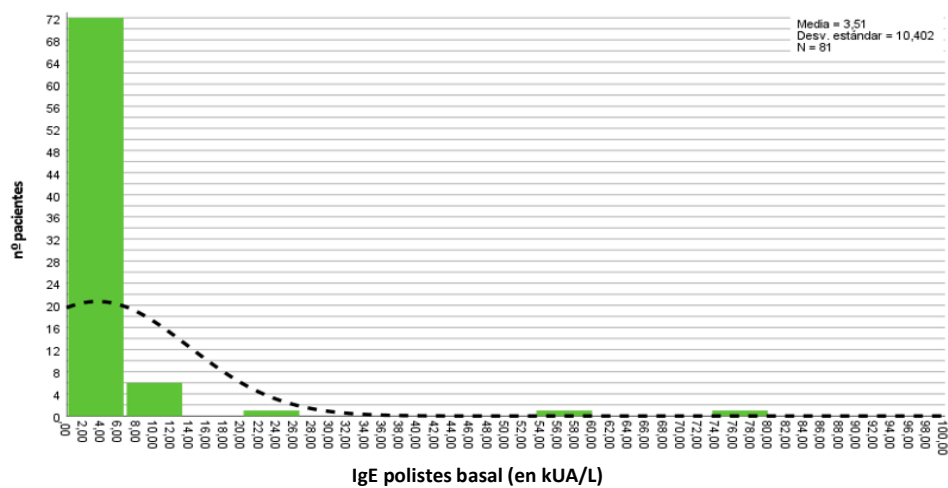


Figura 12c. Distribución de los valores basales de IgE específica para polistes

En cuanto a los valores para cada paciente, su distribución se puede observar en las gráficas de líneas de la figura 13, pudiendo apreciarse la variedad interpersonal de los valores.

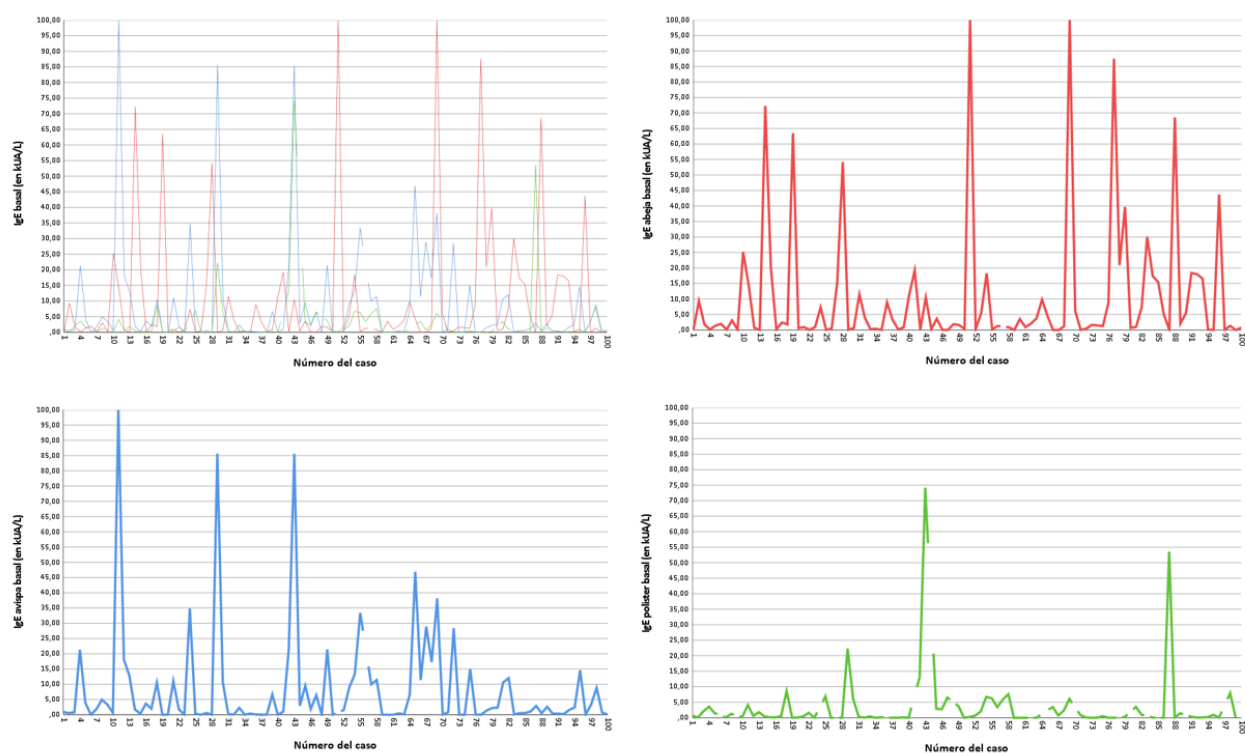


Figura 13. Distribuciones de los valores de IgE basales por paciente

6.4 Datos evolutivos

Todos los 100 pacientes incluidos en este estudio han o están recibiendo inmunoterapia con veneno de himenópteros (figura 14). La mitad de ellos está con inmunoterapia usando veneno de vespula y 47 con veneno de abeja. Del restante 3%, dos están con inmunoterapia para alergia al veneno de polistes y uno con doble inmunoterapia, tanto para abeja como para vespula.

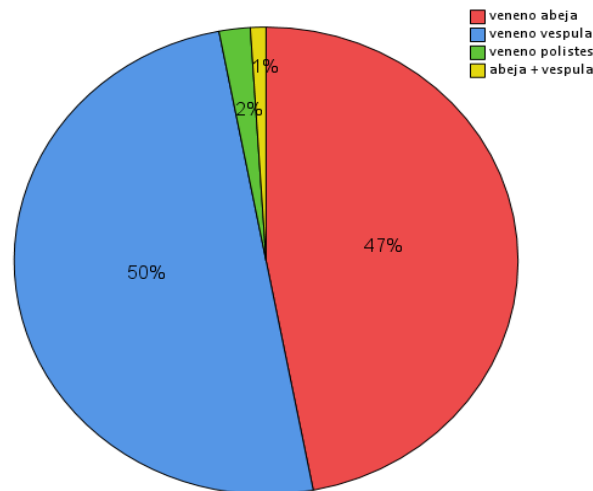


Figura 14. Tipo de IT recibida (n=100)

La duración de la inmunoterapia varía entre los pacientes. En el siguiente histograma (figura 15) viene ilustrada la distribución de los años que llevan los pacientes con inmunoterapia. La media de tiempo con inmunoterapia está aproximadamente en 3 años, el mínimo en 0 años, que corresponde a los pacientes que recientemente han comenzado con el tratamiento, y el tiempo máximo está en 10 años.

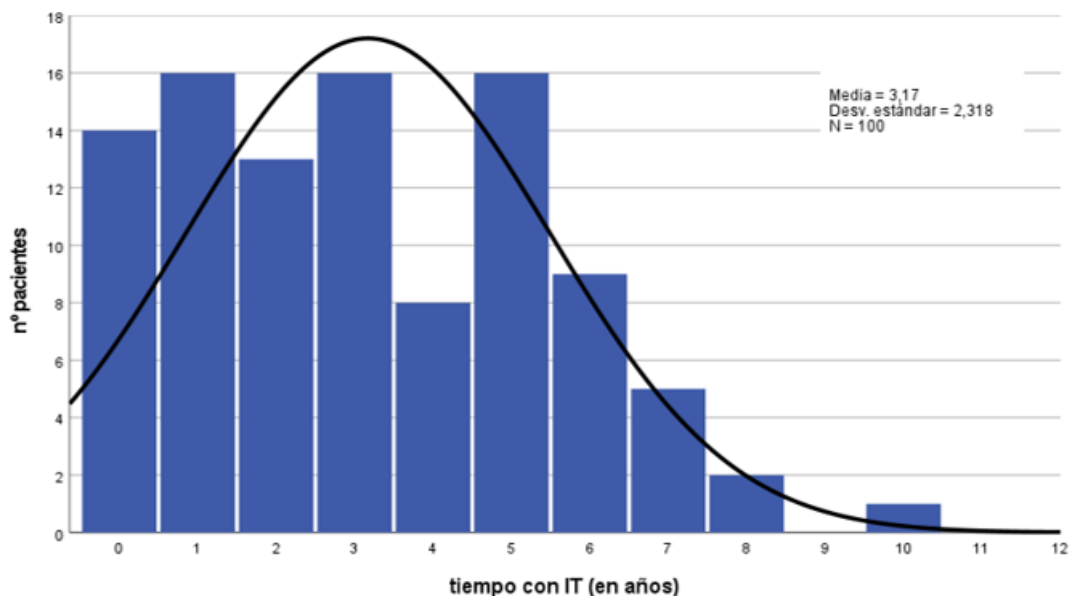


Figura 15. Histograma del tiempo con VIT en años (n=100)

De los 100 pacientes, 31 han sido dado de alta por finalizar su inmunoterapia u otras razones (mudanza, razones personales, etc.) y 69 corresponden a pacientes aún con este tratamiento.

Para todos los pacientes se ha ido analizando cada año \pm 4 meses los valores de las inmunoglobulinas. Con el fin de demostrar su evolución se ha dividido a los pacientes en diferentes grupos dependiendo del tipo de inmunoterapia que han recibido.

6.4.1 Pacientes con IT abeja

A este grupo corresponde un total de 47 pacientes. Se analizaron las inmunoglobulinas en el momento del diagnóstico y posteriormente cada año \pm 4 meses.

En la analítica basal se extravió la IgE abeja a todos estos pacientes, en la primera revisión únicamente a 26, en la segunda a 33, en la tercera a 27, en la cuarta a 21, en la quinta a 15 y en las siguientes a menos de 15 pacientes (tabla VIII a). En caso de la IgG anti-abeja en la analítica basal fue analizada en 23 pacientes, en la primera revisión en 25, en la segunda en 34, en la tercera en 25, en la cuarta en 20, en la quinta en 15 y en las siguientes a menos de 15 pacientes (tabla VIII b).

Como se puede observar en estas dos tablas existe bastante variedad en cuanto al número de pacientes analizados, disminuyendo a valores inferiores de 15 en las últimas revisiones. Esto se debe a que hay pacientes que acaban de empezar con la inmunoterapia, mientras que otros llevan ya años con ello (figura 16) y que por ende llevan más revisiones analíticas.

Tabla VIII a. Recuento de los valores de IgE abeja (en kUA/L)

		IgE abeja basal	IgE abeja 1	IgE abeja 2	IgE abeja 3	IgE abeja 4	IgE abeja 5	IgE abeja 6	IgE abeja 7	IgE abeja 8	IgE abeja 9
N	Analizados	47	26	33	27	21	15	11	6	1	2
	No analizados	0	21	14	20	26	32	36	41	46	45
Media		18,1766	18,2808	7,1567	11,8433	7,7124	7,7047	6,7482	3,3767	6,9200	3,3250
Mediana		8,8900	5,6850	3,4600	3,8000	2,5400	2,2400	2,7200	2,6500	6,9200	3,3250
Desv. Desviación		24,56720	31,12412	10,39110	26,24945	14,58339	12,01923	9,67706	3,42032		4,34871
Mínimo		0,22	0,68	0,22	0,13	0,12	0,06	0,11	0,09		0,25
Máximo		100,00	100,00	42,40	100,00	50,90	36,10	25,90	9,25		6,40
Percentiles	25	1,8600	1,1425	,5550	,6100	1,3150	,7300	,6500	,3375		
	75	20,4000	16,2500	7,6000	5,9100	6,5950	8,3600	6,0100	6,2125		

Tabla VIII b. Recuento de los valores de IgG anti-abeja (en mg/L)

		IgG abeja basal	IgG_abeja_1	IgG_abeja_2	IgG_abeja_3	IgG_abeja_4	IgG_abeja_5	IgG_abeja_6	IgG_abeja_7	IgG_abeja_8	IgG_abeja_9
N	Analizados	23	25	34	25	20	15	11	5	1	1
	No analizados	24	22	13	22	27	32	36	42	46	46
Media		5,0130	12,1908	13,9421	9,5956	8,6205	9,1807	9,4900	9,6960	6,5700	3,1000
Mediana		3,4900	10,8000	9,3350	6,9400	7,5150	8,0200	9,3900	7,3000	6,5700	3,1000
Desv. Desviación		4,46391	7,41105	11,87000	10,48355	5,26364	4,60789	4,51309	5,11061		
Mínimo		,00	2,00	2,58	,03	2,00	2,61	2,93	4,45		
Máximo		19,40	30,40	56,40	54,00	20,20	20,70	16,40	17,40		
Percentiles	25	2,0800	6,1100	6,5250	4,5200	5,2050	6,1600	5,6900	5,8400		
	75	5,9100	17,1500	18,9500	11,9000	10,1675	12,4000	12,3000	14,7500		

De los 47 pacientes en tratamiento con inmunoterapia (IT) con veneno de abeja, 18 han sido dados de alta. En el histograma (figura 16) viene ilustrada la distribución del tiempo con IT, con una media de 3,6 años y una desviación estándar de 2,4 años.

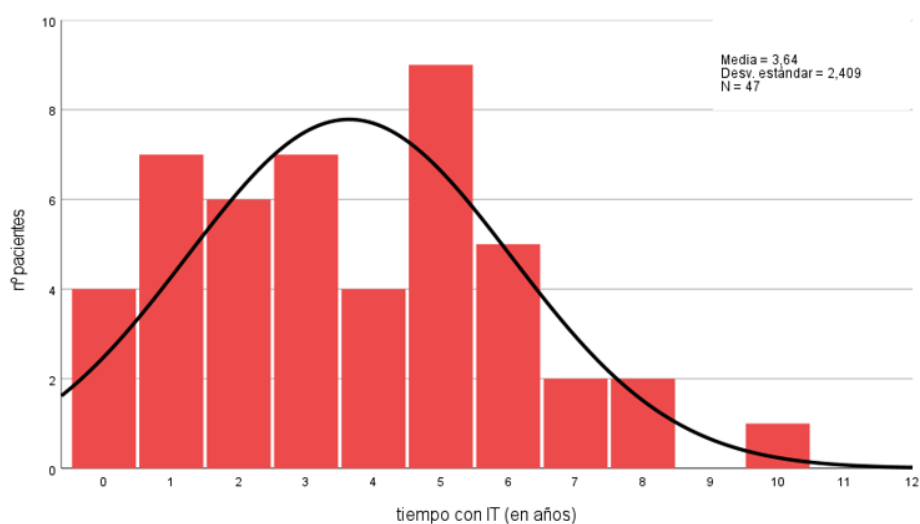


Figura 16. Histograma del tiempo con IT en años de pacientes con IT abeja

En los diagramas de cajas (figuras 17) se comparan los valores basales de IgE abeja e IgG anti-abeja, respectivamente, con las de las diferentes revisiones analíticas. A partir de la sexta revisión debido a que hay sólo datos de menos de 15 pacientes, no se han incluido en estas gráficas. Ya para las anteriores hay que tener en mente que no son de todos los 47 pacientes, sino de un número más reducido (tablas VIII).

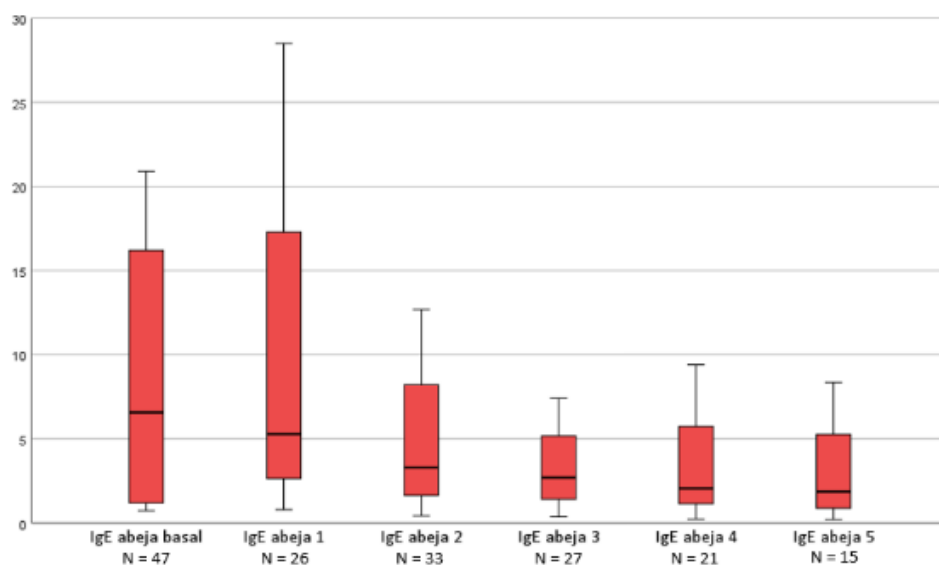


Figura 17a. Diagrama de cajas de los valores de IgE abeja (en kUA/L) en el tiempo de los pacientes con IT abeja

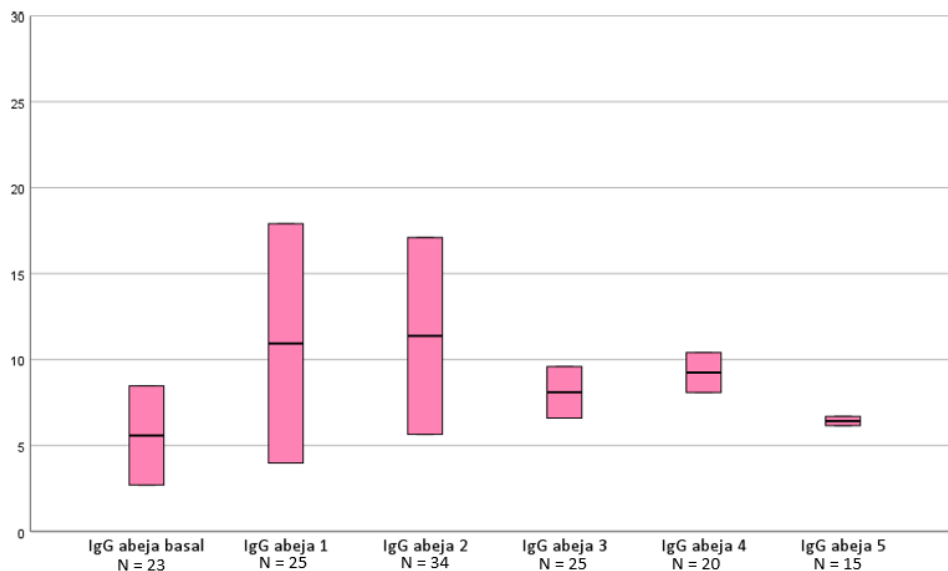


Figura 17b. Diagrama de cajas de los valores de IgG anti-abeja (en mg/L) en el tiempo de los pacientes con IT abeja

En la figura 18 viene visualizada la evolución en el tiempo de la mediana de los valores de IgE abeja e IgG anti-abeja y como se puede observar los valores de IgE abeja van disminuyendo en cada revisión analítica, es decir, a medida que el paciente está con la inmunoterapia. En cuanto a los valores de la IgG anti-abeja se puede observar que ha aumentado con respecto al valor basal, es decir, antes de la inmunoterapia.

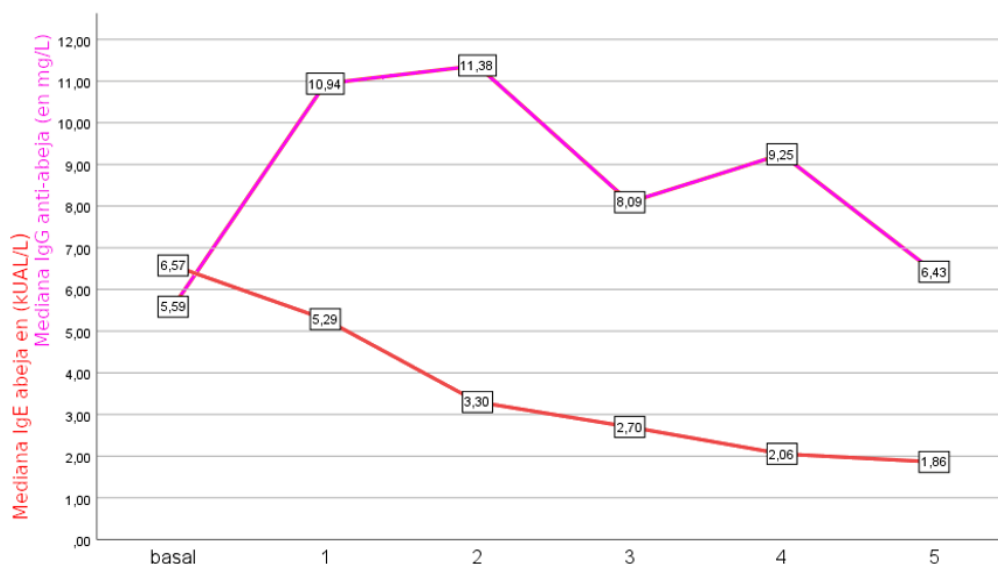


Figura 18. Evolución en el tiempo de la mediana de IgE abeja e IgG anti-abeja en pacientes con IT abeja

6.4.2 Pacientes con IT avispa

A este grupo corresponde un total 52 pacientes. Los 50 pacientes con IT vespula, de los cuales 12 han sido dado de altas y 38 siguen con el tratamiento, seguidos por el Servicio de Alergología, y también se incluyeron los dos pacientes con IT polistes, ambos dado de alta. En el histograma (figura 19) viene ilustrada la distribución del tiempo con IT, con una media de 2,75 años y una desviación estándar de unos 2,2 años.

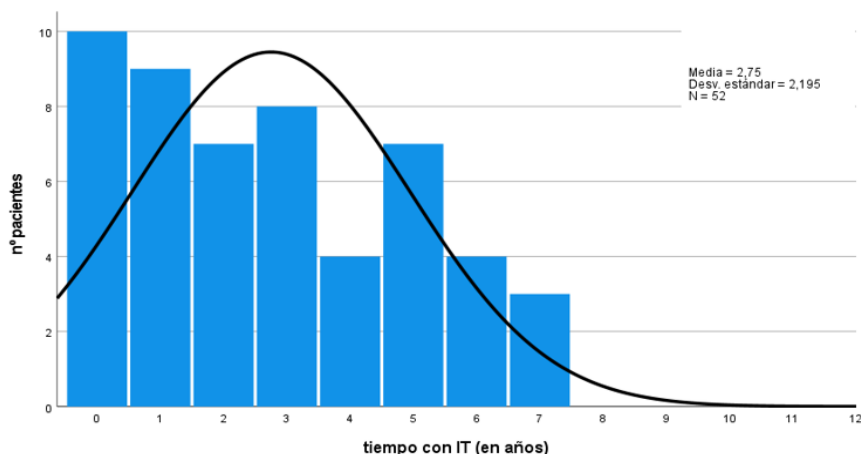


Figura 19. Histograma del tiempo con IT en años de pacientes con IT avispa o IT polistes

Se analizaron las inmunoglobulinas en el momento del diagnóstico y posteriormente cada año +/- 4 meses. En la analítica basal se extravió la IgE avispa a todos 52 pacientes, en la primera revisión únicamente a 27, en la segunda a 30, en la tercera a 22, en la cuarta a 15, en la quinta a 12 y en las siguientes a menos de 10 pacientes (tabla IX a). En caso de la IgG anti-avispa en la analítica basal fue analizada en 27 pacientes, en la primera revisión en 23, en la segunda en 29, en la tercera en 23, en la cuarta en 15, en la quinta en 13 y en las siguientes a menos de 10 pacientes (tabla IX b). También se analizaron IgE polistes e IgG anti-polistes (tablas X).

Tabla IX a. Recuento de los valores de IgE avispa (en kUA/L) de los pacientes con IT avispa o IT polistes

		IgE avispa basal	IgE avispa 1	IgE avispa 2	IgE avispa 3	IgE avispa 4	IgE avispa 5	IgE avispa 6	IgE avispa 7	IgE avispa 8	IgE avispa 9
N	Analizados	52	27	30	22	15	12	6	2	1	1
	No analizados	0	25	22	30	37	40	46	50	51	51
Media		15,4058	8,5807	6,2650	4,9068	4,5827	4,4033	2,9100	2,3900	,6900	6,6700
Mediana		9,4550	5,1600	3,8550	2,2100	3,6600	4,0850	3,0900	2,3900	,6900	6,6700
Desv. Desviación		21,72490	9,31751	5,83845	4,94694	4,92184	3,38181	1,76161	1,81019		
Mínimo		,00	,50	,43	,27	,30	,00	,53	1,11		
Máximo		100,00	36,00	20,30	18,40	17,20	11,50	5,29	3,67		
Percentiles	25	2,3650	2,9500	2,0925	1,3250	1,1100	1,5650	1,1825	1,1100		
	75	17,9000	12,2000	9,1700	8,4600	7,5500	6,8150	4,3675			

Tabla IX b. Recuento de los valores de IgG anti-avispa (en mg/L) de los pacientes con IT avispa o IT polistes

		IgG avispa basal	IgG avispa 1	IgG avispa 2	IgG avispa 3	IgG avispa 4	IgG avispa 5	IgG avispa 6	IgG avispa 7	IgG avispa 8	IgG avispa 9
N	Analizados	27	23	29	23	15	13	6	2	1	1
	No analizados	25	29	23	29	37	39	46	50	51	51
Media		11,2622	13,2457	15,8028	15,7065	16,8607	15,9231	9,6133	7,0700	5,7700	4,9000
Mediana		7,1900	12,2000	10,4000	10,4000	11,4000	10,1000	8,9500	7,0700	5,7700	4,9000
Desv. Desviación		18,48087	7,14566	20,52951	21,89572	21,74365	19,53852	3,09047	1,20208		
Mínimo		2,00	2,27	,00	2,23	2,57	2,00	6,47	6,22		
Máximo		100,00	24,90	117,00	111,00	92,40	78,80	15,30	7,92		
Percentiles	25	4,1000	7,0800	8,0700	6,7700	8,0500	7,9300	7,3250	6,2200		
	75	11,3000	18,9000	17,2500	14,0000	18,7000	15,6500	11,6250			

Tabla X a. Recuento de los valores de IgE polistes (en kUA/L) de los pacientes con IT avispa o IT polistes

		IgE polistes basal	IgE polistes 1	IgE polistes 2	IgE polistes 3	IgE polistes 4	IgE polistes 5	IgE polistes 6	IgE polistes 7	IgE polistes 8	IgE polistes 9
N	Analizados	46	14	16	14	10	5	4	1	0	1
	No analizados	6	38	36	38	42	47	48	51	52	51
Media		5,9752	1,5414	1,8900	2,6421	1,3270	4,8020	,6550	,6800		4,4400
Mediana		1,9050	1,1900	,6700	1,1500	,9100	1,2500	,2650	,6800		4,4400
Desv. Desviación		13,32545	1,39603	2,22849	2,95803	1,28874	5,90022	,96487			
Mínimo		,00	,04	,11	,24	,03	,04	,00			
Máximo		74,20	4,30	6,48	8,81	3,62	12,20	2,09			
Percentiles	25	,5850	,2150	,2825	,5825	,2100	,1800	,0625			
	75	6,1750	2,5475	3,6125	4,4100	2,4050	11,2000	1,6375			

Tabla X b. Recuento de los valores de IgG anti-polistes (en mg/L) de los pacientes con IT avispa o IT polistes

		IgG polistes basal	IgG polistes 1	IgG polistes 2	IgG polistes 3	IgG polistes 4	IgG polistes 5	IgG polistes 6	IgG polistes 7	IgG polistes 8	IgG polistes 9
N	Analizados	7	1	1	5	3	3	1	0	0	0
	No analizados	45	51	51	47	49	49	51	52	52	52
Media		10,6400	3,5400	4,8800	6,7620	5,1267	6,9733	2,0400			
Mediana		6,6700	3,5400	4,8800	6,1300	5,1900	5,1800	2,0400			
Desv. Desviación		11,83886			5,31462	,51791	4,69435				
Mínimo		,51	3,54	4,88	,00	4,58	3,44				
Máximo		33,30	3,54	4,88	14,90	5,61	12,30				
Percentiles	25	2,0000	3,5400	4,8800	2,9850	4,5800	3,4400				
	75	18,3000	3,5400	4,8800	10,8550						

En la figura 20 viene visualizada la evolución en el tiempo de la mediana de los valores de IgE avispa e IgG anti-avispa y como se puede observar los valores de IgE avispa van cayendo en cada revisión analítica, es decir, a medida que el paciente está con la inmunoterapia. En cuanto a los valores de la IgG anti-avispa se puede observar que van aumentando. Pero en ambos casos se debe de tener en cuenta que el número total de pacientes en cada revisión va disminuyendo, lo cual es una desventaja típica de los estudios retrospectivos.

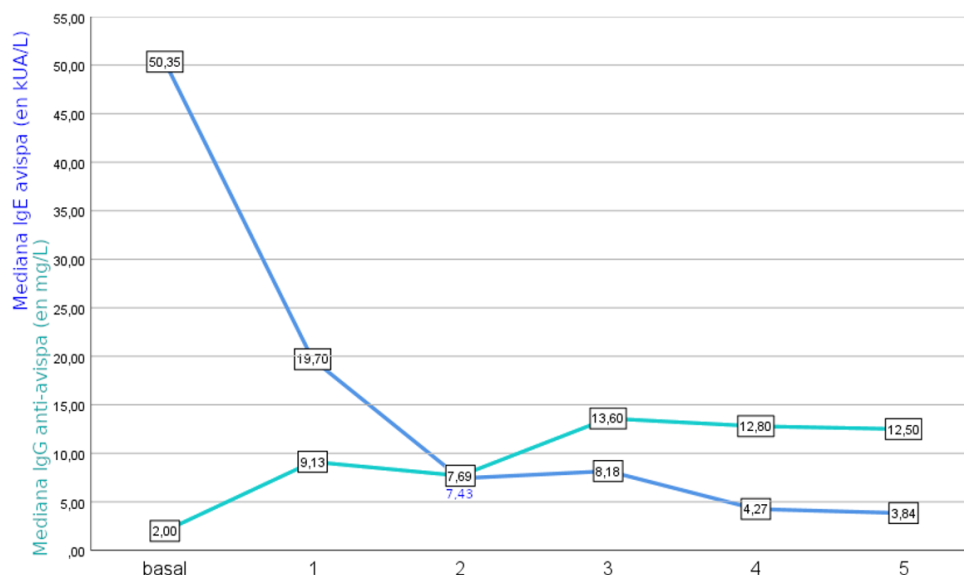


Figura 20. Evolución en el tiempo de la mediana de IgE avispa e IgG anti-avispa

En cuanto a la gráfica de IgE polistes e IgG anti-polistes, debido a que, como se puede ver en las tablas X, fueron analizados en muy pocos pacientes, no es factible demostrarlo de la misma manera que con la anterior.

6.4.3 Pruebas cutáneas

En cuanto a las pruebas cutáneas de los 100 pacientes, en dos pacientes no había resultados sobre las mismas, en 67 sólo estaba disponible la primera prueba intradérmica, pero en los restantes 31 pacientes se realizaron revisiones de las pruebas cutáneas (tabla XI). Esta variedad en cuanto a las pruebas intradérmicas realizadas es típico de un estudio retrospectivo, ya que se depende de datos ya recogidos y por ende existe variedad en la recogida de estas.

En la tabla se puede apreciar como la reactividad de algunos pacientes al veneno de los himenópteros ha ido disminuyendo (requiriendo mayor concentración de veneno para provocar una reacción) a medida que han ido recibiendo la inmunoterapia, llegando incluso a negativizarse (sin reacción) en algunos pacientes.

En el grupo de pacientes con IT abeja en cuanto a la respuesta al veneno de abeja se puede observar una negativización completa en 5 pacientes y en un paciente únicamente reactividad a una concentración de veneno de 1 µg. En 3 pacientes se puede observar un descenso en la reactividad al veneno, requiriendo una concentración mayor para provocar una respuesta clínica, y en los restantes 9 pacientes no se observan cambios.

En cuanto al grupo de pacientes con IT avispa se puede observar negativización a la prueba intradérmica en 11 pacientes, reacción únicamente a una concentración de 1 µg en un paciente, descenso de reactividad en un paciente y ausencia de cambios o incluso aumento de la reactividad al veneno (respuesta a concentración de veneno menor) en 8 pacientes.

El grupo de pacientes con IT polistes está compuesto únicamente por 2 pacientes y se puede observar que en ambos se ha negativizado la respuesta clínica a la prueba intradérmica con veneno de polistes.

Tabla XI. Resultados de las pruebas intradérmicas (n=31)

	Prueba intracutánea inicial			Revisión a los 1-2 años			Revisión a los 4-5 años			Revisión a los 6-7 años			Tipo alergia
	Abeja	Avispa	Polister	Abeja	Avispa	Polister	Abeja	Avispa	Polister	Abeja	Avispa	Polister	
Paciente 6	0,1µg	negativo	negativo				0,1µg	negativo	negativo				Ab
Paciente 14	0,001µg	0,01µg	0,1µg				0,1µg						Ab
Paciente 19	0,0001µg	negativo	negativo				0,1µg			negativo			Ab
Paciente 23	negativo	negativo	negativo	0,001µg	negativo	negativo							Ab
Paciente 31	0,001µg	0,01µg	0,001µg				0,001µg						Ab
Paciente 38	0,01µg	negativo	0,1µg	0,01µg	negativo	negativo							Ab
Paciente 70	0,01µg	negativo	negativo				0,01µg	negativo	negativo	0,01µg	negativo	negativo	Ab
Paciente 73	negativo	negativo	negativo	0,1µg	negativo	negativo	negativo			negativo			Ab
Paciente 74	0,001µg	negativo	negativo	0,001µg									Ab
Paciente 76	0,001µg	negativo	negativo				1µg						Ab
Paciente 77	0,0001µg	negativo	negativo	1µg	negativo	negativo	0,01µg	negativo	negativo	0,1µg			Ab
Paciente 78	0,1µg	negativo	negativo	0,1µg	negativo	negativo				0,1µg			Ab
Paciente 83	0,0001µg	negativo	negativo				0,1µg						Ab
Paciente 88	0,01µg	0,01µg	0,0001µg	0,1µg	negativo	negativo	0,1µg	negativo	negativo	negativo			Ab
Paciente 90	0,0001µg	negativo	negativo				negativo	negativo	negativo	negativo			Ab
Paciente 91	0,0001µg	negativo	negativo	0,0001µg			0,001µg	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	Ab
Paciente 92	0,1µg	negativo	negativo	0,01µg	negativo	negativo	0,01µg						Ab
Paciente 93	0,001µg	negativo	negativo	0,001µg	0,001µg	1µg							Ab
Paciente 3	negativo	0,01µg	negativo	negativo	0,1µg	negativo	negativo	0,001µg	negativo				Av
Paciente 5	negativo	1µg	negativo				negativo	1µg	negativo				Av
Paciente 13	negativo	0,001µg	negativo								0,001µg		Av
Paciente 24	1µg	0,1µg	negativo					0,001µg					Av
Paciente 71	negativo	0,1µg	0,1µg		0,1µg								Av
Paciente 72	negativo	0,0001µg	negativo		0,001µg			0,01µg					Av
Paciente 75	negativo	0,01µg	0,1µg				negativo	negativo	negativo		0,1µg		Av
Paciente 80	negativo	0,1µg	negativo					negativo					Av
Paciente 82	1µg	0,1µg	0,1µg	negativo	negativo	negativo	negativo	0,1µg	0,1µg		1µg		Av
Paciente 95	negativo	0,0001µg	negativo	negativo	negativo	negativo		0,01µg			0,1µg		Av
Paciente 97	negativo	0,01µg	negativo	negativo	0,01µg	negativo	negativo	negativo	negativo		0,01µg		Av
Paciente 25	negativo	negativo	0,01µg						negativo				Pol
Paciente 87	negativo	0,001µg	0,0001µg	negativo	0,1µg	negativo	negativo	0,01µg	0,01µg			negativo	Pol

6.4.4 Picaduras espontáneas tras iniciar IT

En 20 de los 100 pacientes se documentó que ha tenido lugar picadura(s) espontánea(s) tras iniciar la inmunoterapia (figura 21) y se documentó también la reacción clínica del paciente a la misma.

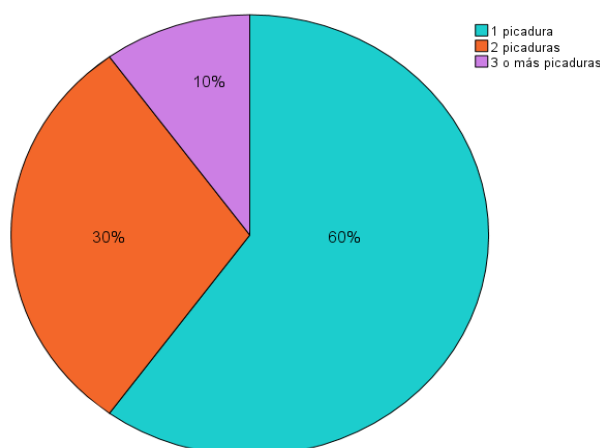


Figura 21. Número de picaduras espontáneas documentadas (n=20)

De estos 20 pacientes 12 (60%) tienen documentada una picadura, 6 (30%) dos picaduras y 2 (10%) tres o más picaduras. Las reacciones clínicas a estas picaduras han sido ausentes o únicamente reacciones locales leves (tabla XII). En la primera picadura espontánea documentada de los 20 pacientes 11 (55%) no han tenido ninguna reacción clínica y 9 (45%) únicamente una reacción local leve. En 8 pacientes se documentó una segunda picadura espontánea en que la mitad presentó ninguna reacción clínica y la otra mitad una reacción local leve. En las siguientes picaduras documentadas la reacción clínica fue ausente en ambos pacientes. En la siguiente tabla se puede comparar la reacción clínica inicial con la sufrida por picaduras tras iniciar con inmunoterapia.

Tabla XII. Reacción clínica a picaduras espontáneas antes y durante IT

	Picadura inicial (n=100)	Picadura espontánea durante IT (n=20)
Reacción clínica		
Ninguna	0	11
Reacción local	7 (extensa)	9 (leve)
Reacción sistémica	20	0
Anafilaxia	73	0

7. Discusión

Las picaduras de himenópteros son una de las causas más comunes de reacciones anafilácticas en pacientes alérgicos a los componentes moleculares del veneno. La inmunoterapia se considera el único tratamiento inmunomodulador capaz de curar esta patología en la mayoría de los pacientes.

En este estudio se analizaron 100 pacientes con alergia al veneno de los himenópteros (68 hombres, 32 mujeres, edad media 56 años) que han estado o siguen en tratamiento con inmunoterapia (47 abeja, 50 vespula, 2 polistes, 1 abeja + polistes, duración media 3,17 años).

Se ha visto que el 62% de los pacientes de este estudio proviene de un ambiente rural donde la exposición de himenópteros es también mayor, lo cual explica este predominio en residencia rural entre los pacientes alérgicos. Estos resultados están de acuerdo con la bibliografía revisada. En un estudio del año 2010, donde se analizaron un total de 562 pacientes (edad media 45,7 años, rango 4–82 años), 66,7% de estos provenían de un ambiente rural (30).

En este estudio además se ha visto que la profesión y las aficiones de los pacientes influyen en el desarrollo de alergia al veneno de los himenópteros, debido a que, dependiendo de los mismo, los pacientes tienen una mayor exposición a los himenópteros y por ende mayor probabilidad de sufrir picaduras. En la mayoría de los pacientes analizados para estos parámetros ($n = 66$), el 80,3%, presentó mayor exposición a los himenópteros por su profesión y/o sus aficiones.

Este resultado está de acuerdo con la bibliografía revisada (31;32). En un estudio observacional del año 2017 en el que se analizaron 202 pacientes (edad media 56 años, rango 9–90 años) durante 13 años (31) se vio que entre los alérgicos había un porcentaje elevado en el grupo de trabajadores al aire libre (apicultor, construcción, jardinero, conductor, ...), mientras que los con trabajos en el interior sufrieron las picaduras durante actividades al aire libre (deporte, jardinería, etc.). La relación con la profesión también se vio en el otro estudio (32), que además concluyó que se podría considerar la alergia al veneno de los himenópteros como una enfermedad ocupacional.

En un estudio observacional, prospectivo y transversal a nivel de toda España del año 2009 en el cual se analizaron 4991 sujetos (77 diagnosticados de alergia al veneno de los himenópteros) se observó que la prevalencia de alergia al veneno de los himenópteros es mayor en pacientes viviendo en ambiente rural, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,004$) en comparación con la muestra principal (33). Aparte, observaron que el perfil típico de los alérgicos era varón de edad media, viviendo en ambiente rural y trabajando al aire libre (granjero, jardinero, etc.) con mayor exposición a picaduras por himenópteros (33). Ambos resultados concuerdan con los observados en este estudio.

7.1 Marcadores humorales IgE específicos

En el contexto de este estudio se analizaron los anticuerpos IgE e IgG específicos de los venenos de los himenópteros como marcadores de la respuesta inmunológica humoral. Se han realizado varios estudios acerca del mecanismo inmune responsable del desarrollo de la tolerancia en contexto de inmunoterapia (IT). Hasta ahora no existe un consenso claro en cuanto a la evolución de los niveles de IgE específica (slgE) en el curso temporal de la IT. Se han observado, entre otras cosas, que al principio de la IT existe un aumento de los niveles de slgE seguido de un descenso a valores inferiores a los basales (30; 34–36), mientras que en otro estudio se observaron niveles de slgE mantenidos durante la IT (37).

En este estudio se puede observar en los resultados un descenso continuo tanto de las medianas de IgE abeja como de las de IgE avispa, de acuerdo con algunos de los resultados vistos en otros estudios (30;34;35). Los descensos de las medianas de las IgE específicas en este estudio se pueden modelar según la ley de potencia $y = \frac{a}{x^b}$.

En caso de las medianas de IgE abeja aproximadamente a $y = \frac{7,40}{x^{0,75}}$ y el descenso de las medianas de IgE avispa el descenso se adapta aproximadamente a $y = \frac{49,5}{x^{1,46}}$ (figura 22).

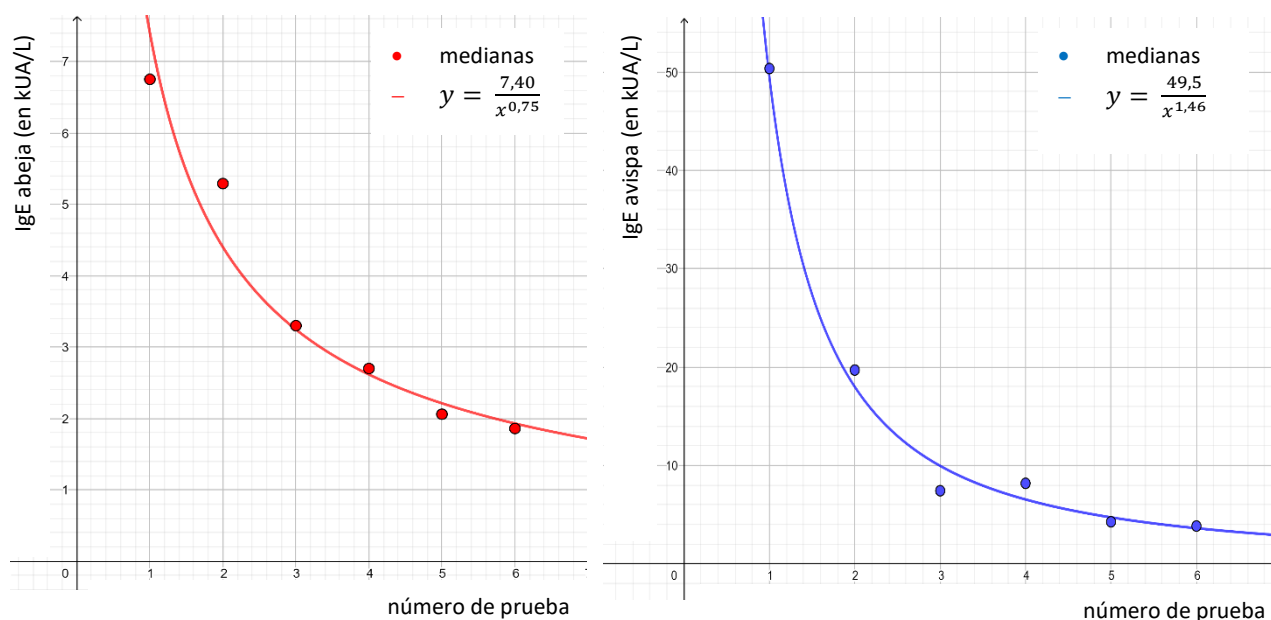


Figura 22. Evolución temporal de las medianas de los valores de IgE abeja e IgE avispa en los pacientes con IT abeja y los con IT avispa o polistes, respectivamente, con modelación del descenso según ley de potencia

En ambos, $x = 1$ corresponde a la analítica basal (la primera prueba realizada), $x = 2$ a la primera revisión analítica, $x = 3$ a la segunda revisión analítica y así sucesivamente hasta la quinta revisión analítica.

7.2 Marcadores humorales IgG específicos

En cuanto a los niveles de IgG específicos existen varios estudios sobre la evolución durante la inmunoterapia. Se ha demostrado que se produce un aumento significativo a lo largo de la inmunoterapia (38;39). Lo mismo se puede observar en este estudio en los resultados de la evolución temporal de las medianas de los valores de IgG anti-avispa (figura 23). Sin embargo, en cuanto a la evolución temporal de las medianas de los valores de IgG anti-abeja se puede observar que después de un aumento inicial van disminuyendo de nuevo, alcanzando incluso un valor cercano a la inicial (figura 23).

Esto último podría explicarse con el hecho de que el número de pacientes en las que se fue analizando la IgG anti-abeja cada vez ha sido menor. Esto a su vez se debe a que se trata de un estudio retrospectivo, en los cuales es frecuente que existan diferencias entre el número de sujetos a lo largo de las revisiones analíticas realizadas o que haya datos que faltan en algunos de los sujetos. Aunque en este caso en gran parte será debido a que en el estudio están incorporados pacientes en diferentes estadios de su tratamiento inmunológico, algunos habiendo comenzado recientemente la inmunoterapia mientras que otros llevan ya años con ella, como se puede ver en el apartado 6.4 de los resultados.

La mayor homogeneidad de los valores de IgG anti-avispa podría explicarse con que no existe la misma variedad en el número de sujetos estudiados que en el grupo de sujetos con IT abeja. Aunque en el grupo de sujetos con IT avispa o polistes hay un menor número de sujetos totales y también un menor número en los que se estudió la IgG anti-avispa, éste se mantiene más estable en el tiempo (en las revisiones) que en el grupo de IT abeja.

Sin embargo, en la bibliografía relevante se ha demostrado que la inmunoterapia con veneno de avispa aporta mayor protección que la inmunoterapia con veneno de abeja, siendo aún incierto las razones de esta diferencia en efectividad (1;40). Teniendo en cuenta los resultados de la bibliografía, las diferencias entre los resultados de IT abeja e IT avispa, podrían explicarse con que la eficacia de la IT con veneno de avispa es mayor a la de con veneno de abeja.

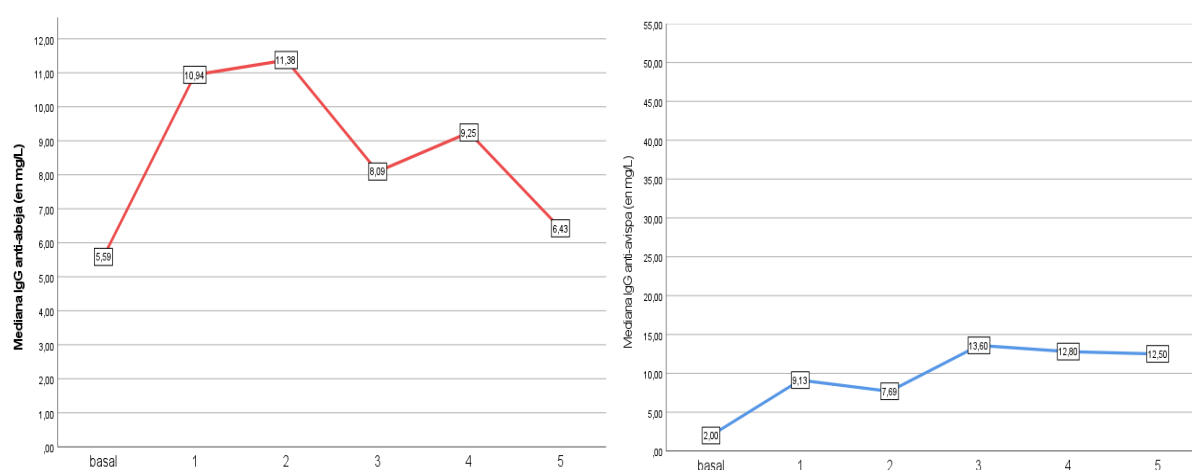


Figura 23. Evolución temporal de las medianas de los valores de IgG anti-abeja e IgG anti-avispa

En cuanto a los resultados de los valores de IgG anti-polistes, como mencionado anteriormente, no se pudieron analizar en este estudio debido al bajo número de pacientes en los que se analizó. Esto se debe a que se trata de un estudio retrospectivo y por lo tanto se depende de datos obtenidos anteriormente y es frecuente que haya ausencia o pérdidas de datos.

7.3 Marcadores clínicos

Actualmente el consenso acerca de la eficacia de la inmunoterapia con veneno de himenópteros es que aporta una protección del 98% en vespídos, y del 75–85% para abeja (40).

La mejor manera de evaluar la eficacia de la IT es la repicadura controlada con insecto vivo (40). Existen varios estudios sobre la eficacia de la inmunoterapia que han empleado estas pruebas de repicadura controlada, y en estos se ha visto que la eficacia de la inmunoterapia para prevenir reacciones sistémicas es muy alta, habiendo presentado la mayoría de los pacientes ninguna reacción a la repicadura (30; 37; 41).

En ausencia de la prueba de repicadura controlada, la reacción clínica a picaduras espontáneas son un buen parámetro para evaluar la eficacia de la inmunoterapia en cuanto a protección frente reacciones clínicas graves, aunque tiene la desventaja de que depende de la capacidad del paciente de identificar correctamente al himenóptero. Otra desventaja es que la muestra es menor en comparación con los estudios de repicadura controlada ya que en estas se puede realizar ese control a todos los pacientes del estudio y no depende de factores externos.

En varios estudios que utilizaron las picaduras espontáneas para evaluar la eficacia de la IT se pudo observar, igual que en los estudios con pruebas de repicadura controlada, que las reacciones suelen ser mucho más leves o incluso ausentes cuando los sujetos están con inmunoterapia (28; 42; 43).

En este estudio se puede observar algo parecido en el grupo de pacientes con picaduras espontáneas documentadas (n=20), donde la mayoría no presentó ninguna reacción clínica (55%) y el resto (45%) únicamente una reacción local leve. Si se compara esto con los resultados de la reacción clínica inicial, en la que 20% de pacientes había sufrido una reacción sistémica leve y 73% de pacientes una reacción sistémica grave (anafilaxia), se puede apreciar que la inmunoterapia, tal como se había descrito en la bibliografía revisada, aporta protección a los pacientes alérgicos frente a reacciones graves tras picaduras por himenópteros.

Otra manera de evaluar la eficacia clínica de la inmunoterapia es a través de la evolución de las respuestas a las pruebas intradérmicas, aunque su valor como parámetro de monitorización no es del todo claro (30). Existen varios estudios que evalúan los cambios en reactividad a las pruebas intradérmicas después de iniciar inmunoterapia, en los que se observó una disminución en reactividad, requiriendo concentraciones mayores de veneno para provocar una reacción (30; 35; 44).

En este estudio, analizando a los 31 pacientes con revisiones de la prueba intradérmica, se puede observar negativización en aproximadamente 25,8% de pacientes, reactividad únicamente a 1 µg de veneno en aproximadamente 6,5% de pacientes y una disminución de la reactividad en un 12,9% de los pacientes. Estos resultados están de acuerdo con la bibliografía revisada en la que se observó también disminución en la mayoría de los casos e incluso negativización.

8. Conclusiones

- A. La inmunoterapia con veneno de himenópteros produce cambios inmunológicos en los pacientes que han sufrido reacciones clínicas graves y que reciben tratamiento con inmunoterapia específica.
- B. Se ha objetivado una protección frente a reacciones graves por picaduras de himenópteros tras iniciar la inmunoterapia.
- C. La inmunoterapia con veneno de avispa ofrece unos cambios inmunológicos más intensos, con una mayor elevación de la IgG específica protectora en relación con la inmunoterapia con veneno de abeja.
- D. La inmunoterapia específica produce una disminución en la reactividad cutánea frente a los extractos de veneno de himenópteros.
- E. La alergia a veneno de himenópteros presenta mayor prevalencia en los sujetos que viven en ambiente rural.
- F. La prevalencia de alergia al veneno de himenópteros es mayor en los sujetos con mayor exposición a las picaduras tanto a nivel laboral como lúdico.

9. Bibliografía

- (1) Blank, S., Grosch, J., Ollert, M., & Bilò, M. B. (2020). Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. *Frontiers in Immunology*, 11(October), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579409>
- (2) Biló, B. M., Rueff, F., Mosbech, H., Bonifazi, F., Oude-Elberink, J. N. G., Birnbaum, J., Bucher, C., Forster, J., Hemmer, W., Incorvaia, C., Kontou-Fili, K., Gawlik, R., Muller, U., Fernandez, J., Jarish, R., Jutel, M., & Wuthrich, B. (2005). Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 60(11), 1339–1349. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x>
- (3) Sahiner, U. M., & Durham, S. R. (2019). Hymenoptera venom allergy: How does venom immunotherapy prevent anaphylaxis from bee and wasp stings? *Frontiers in Immunology*, 10(August), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01959>
- (4) Sieber, W., & Brunner, M. (2019). Insektengiftallergie: Die am häufigsten zum Tode führende Anaphylaxie Stand der Dinge. *Deutsches Medizinisches Wochenscheiben*, 144, 1051–1054 <https://doi.org/10.1055/a-0826-2767>
- (5) Gruzelle, V., Mailhol, C., Waters, D. W., & Guilleminault, L. (2020). Clinical Utility of Rush Venom Immunotherapy: Current Status. *Journal of Asthma and Allergy*, 13, 1–10.
- (6) Alfaya Arias, T., Soriano Gómis, V., Soto Mera, T., Vega Castro, A., Vega Gutiérrez, J. M., Alonso Llamazares, A., Antolín Amérigo, D., Carballada Gonzalez, F. J., Dominguez Noche, C., Gutierrez Fernandez, D., Marques Amat, L., Martinez Arcediano, A., Martinez San Ireneo, M., Moreno Ancillo, A., Puente Crespo, Y., Ruiz Leon, B., & Sánchez Morillas, L. (2017). Key issues in hymenoptera venom allergy: An update. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 27(1), 19–31. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0123>
- (7) Watts, M. M., & Ditto, A. M. (2019). Anaphylaxis. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(6), 453–456. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4270>
- (8) Worm, M., Francuzik, W., Renaudin, J.-M., Bilo, M. B., Cardona, V., Scherer Hofmeier, K., et al. (2018). Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*, 73(6), 1322–1330. [doi:10.1111/all.13380](https://doi.org/10.1111/all.13380)
- (9) Sturm, G. J., Arzt-Gradwohl, L., & Varga, E. M. (2019). Medical Algorithms: Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 74(10), 2016–2018. <https://doi.org/10.1111/all.13817>
- (10) Golden, D. B. K., Moffitt, J., Nicklas, R. A., Spector, S. L., Tilles, S. A., & Wallace, D. (2011). Practice parameter Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2011. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(4), 852-854.e23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.025>
- (11) Ludman, S. W., & Boyle, R. J. (2015). Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *Journal of Asthma & Allergy*, 75–86. <https://doi.org/10.2147/JAA.S62288>
- (12) Hemmings, O., Kwok, M., McKendry, R., & Santos, A. F. (2018). Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(12). <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0831-5>
- (13) Eberlein, B., Krischan, L., Darsow, U., Ollert, M., & Ring, J. (2012). Double positivity to bee and wasp venom: Improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE

- testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(1), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.008>
- (14) Sweeney M.J., Kay C., Klotz L.R., Klotz S.D. (1981). An IgE inhibition assay for the detection of allergen specific IgE. *Ann Allergy*; 46(6), 295-300. PMID: 6166225.
 - (15) Treudler, R., & Simon, J. C. (2013). Overview of component resolved diagnostics. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(1), 110–117. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0318-8>
 - (16) Bilò, M. B., Ollert, M., & Blank, S. (2019). The role of component-resolved diagnosis in Hymenoptera venom allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 19(6), 614–622. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000574>
 - (17) Van Ree, R. (2002). Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *International Archives of Allergy and Immunology*, 129(3), 189–197. <https://doi.org/10.1159/000066770>
 - (18) Brehler, R., Grundmann, S., & Stöcker, B. (2013). Cross-reacting carbohydrate determinants and hymenoptera venom allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 13(4), 360–364. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328362c544>
 - (19) Antolín-Amérigo, D., Ruiz-León, B., Boni, E., Alfaya-Arias, T., & Álvarez-Mon, M. (2018). Component-resolved diagnosis in hymenoptera allergy. *Allergologia et immunopathologia (Madrid)*, 46(3), 253–262. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.05.003>
 - (20) Altmann, F. (2016). Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergology Journal International*, 25(4), 98–105. <https://doi.org/10.1007/s40629-016-0112-6>
 - (21) Adib-Tezer, H. (2018). Honeybee and wasp venom allergy: Sensitization and immunotherapy. *Journal of the German Society of Dermatology, JDDG* 1228–1247. <https://doi.org/10.1111/ddg.13670>
 - (22) Sturm, G. J., Varga, E., Roberts, G., Mosbech, H., Biló, M.B., et al. (2018). EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. 73, 744–764. <https://doi.org/10.1111/all.13262>
 - (23) Frick, M., Fischer, J., Helbling, A., Rüeff, F., Wiczorek, D., Ollert, M., et al. (2016). Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *Allergy Clin Immunol*, 138(6), 1663–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.024>
 - (24) Blank, S., Seismann, H., Michel, Y., McIntyre, M., Cifuentes, L., Braren, I., Grunwald, T., Darsow, U., Ring, J., Bredehorst, R., Ollert, M., & Spillner, E. (2011). Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy – European Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 66(2), 1322–1329. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02667.x>
 - (25) Bilò, M. B., Tontini, C., Martini, M., Corsi, A., Agolini, S., & Antonicelli, L. (2019). Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 51(6), 244–257. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.113>
 - (26) Bilò, M. B., Pravettoni, V., Bignardi, D., Bonadonna, P., Mauro, M., Novembre, E., Quercia, O., Cilia, M., et. al (2019). Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 29(3), 180–205. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0310>

- (27) Fernández, J., & Soriano, V. (2000). Inmunoterapia con veneno de himenópteros. *Alergología e Inmunología Clínica*, 15(6), 357–365.
- (28) Bilò, M. B., Kamberi, E., Tontini, C., Marinangeli, L., Cognigni, M., Brianzoni, M. F., Garritani, M. S., & Antonicelli, L. (2015). High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: A real-life experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(2), 327-329.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.09.014>
- (29) Adelmeyer, J., Pickert, J., Pfützner, W., & Möbs, C. (2021). Long-term impact of hymenoptera venom immunotherapy on clinical course, immune parameters, and psychosocial aspects. *Allergologie Select*, 5(01), 57–66. <https://doi.org/10.5414/alx02175e>
- (30) Carballada, F., Boquete, M., Núñez, R., Lombardero, M., & de la Torre, F. (2010). Follow-up of venom immunotherapy (VIT) based on conventional techniques and monitoring of immunoglobulin E to individual venom allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 20(6), 506-513.
- (31) Toletone, A., Voltolini, S., Passalacqua, G., Dini, G., Bignardi, D., Minale, P., et. al (2017). Hymenoptera venom allergy in outdoor workers: Occupational exposure, clinical features and effects of allergen immunotherapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(2), 477–483. doi:10.1080/21645515.2017.1264748
- (32) Bonadonna, P., Schiappoli, M., Dama, A., Olivieri, M., Perbellini, L., Senna, G., & Passalacqua, G. (2008). Is hymenoptera venom allergy an occupational disease? *Occupational and Environmental Medicine*, 65(3), 217–218. doi:10.1136/oem.2007.036400
- (33) Marqués, L., Vega, A., Muñoz, E., & Moreno-Ancillo, A. (2009). Epidemiologic observations on Hymenoptera allergy in Spain: the Alergológica-2005 study. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 19(2), 51–55.
- (34) Van Ree, R., Van Leeuwen, W. A., Dieges, P. H., Van Wijk, R. G., De Jong, N., Brewczynski, P. Z., Kroon, A. M., Schilte, P. P., Tan, K. Y., Simon-Licht, I. F., Roberts, A. M., Stapel, S. O., & Aalberse, R. C. (1997). Measurement of IgE antibodies against purified grass pollen allergens (Lol p 1, 2, 3 and 5) during immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy*, 27(1), 68-74. doi: 10.1046/j.1365-2222.1997.d01-416.x
- (35) Djurup, R., Malling, H. J., Sondergaard, I., & Weeke, B. (1985). The IgE and IgG subclass antibody response in patients allergic to yellow jacket venom undergoing different regimens of venom immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 76(1), 46–55. doi:10.1016/0091-6749(85)90803-6
- (36) Bousquet, J., Knani, J., Velasquez, G., Menardo, J. L., Guilloux, L., & Michel, F. B. (1989). Evolution of sensitivity to Hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 84(6), 944-950. doi:10.1016/0091-6749(89)90393-x
- (37) Gehlhar, K., Schlaak, M., Becker, W., & Bufe, A. (1999). Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clinical & Experimental Allergy*, 29(4), 497-506. 10.1046/j.1365-2222.1999.00525.x
- (38) Erzen, R., Kosnik, M., Silar, M., & Korosec, P. (2012). Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study.

Allergy – European Journal of Allergy & Clinical Immunology, 67(6), 822-830. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02817.x

- (39) Antúnez, C., Mayorga, C., Corzo, J. L., Jurado, A., & Torres, M. J. (2008). Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. *Pediatric Allergy and Immunology*, 19(3), 210–218. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00604.x
- (40) Comité de Alergia a Himenópteros de la SEAIC (2021). Alergia a Himenópteros - recomendaciones y algoritmos de práctica clínica. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
- (41) Goldberg, A., & Confino-Cohen, R. (2010). Bee venom immunotherapy - how early is it effective? *Allergy*, 65(3), 391–395. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02198.x
- (42) Bernstein, D., Mittman, R., Kagen, S., Korb, L., Enrione, M., & Bernstein, I. (1989). Clinical and immunologic studies of rapid venom immunotherapy in Hymenoptera-sensitive patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 84(6), 951–959. doi:10.1016/0091-6749(89)90394-1
- (43) Reisman, R., & Livingston, A. (1992). Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 µg maintenance doses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 89(6), 1189–1195. doi:10.1016/0091-6749(92)90304-k
- (44) Graft, D. F., Schuberth, K. C., Kagey-Sobotka, A., Kwitrovich, K. A., Niv, Y., Lichtenstein, L. M., & Valentine, M. D. (1984). The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 73(1), 61–68. doi:10.1016/0091-6749(84)90485-8

10. Agradecimientos

En este punto quisiera dar las gracias a todos los que me han acompañado durante la carrera y la realización de este trabajo:

En primer lugar, a mi tutor Dr. Fernando Rodríguez Fernández, por el tema tan interesante, por sus consejos, correcciones y el apoyo mostrado a lo largo de todo el proceso. Y también al equipo de enfermería del Servicio de Alergología.

Además, a mis amigos, por formar parte de esta experiencia y por acompañarme tanto en los momentos buenos como en los difíciles. Auch vielen Dank an meine Freunde daheim für eure Unterstützung und dafür, dass ihr mir immer zur Seite steht.

Finalmente, a mis padres y mis hermanos por apoyarme en todo y por motivarme siempre que hacía falta y sobre todo por creer en mí hasta cuando no lo hacía yo. Gracias.